

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Programa de Doctorado de Investigación Biomédica Básica

TESIS DOCTORAL

“Impacto de la contaminación atmosférica sobre la inflamación, estrés oxidativo y pronóstico a 1 año en pacientes ingresados por patología isquémica coronaria aguda”.

Rubén Alfonso Juárez Prera



Director:

Prof. Pedro Abreu González



Codirectores:

Dr. Alberto Domínguez Rodríguez

Dr. Sergio Rodríguez González

Don **Pedro Abreu González**, Doctor en Ciencias Químicas por La Universidad de La Laguna; Don **Alberto Domínguez Rodríguez**, Doctor en Medicina y Cirugía por La Universidad de La Laguna, y Don **Sergio Rodríguez González**, Doctor en Física por la Universidad Politécnica de Cataluña

HACEN CONSTAR,

Que Don **Rubén Alfonso Juárez Prera**, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación correspondiente al tema:

“Impacto de la contaminación atmosférica sobre la inflamación, estrés oxidativo y pronóstico a 1 año en pacientes ingresados por patología isquémica coronaria aguda”.

El cuál ha finalizado con el máximo aprovechamiento. El resultado de dicha investigación queda expuesto en la presente memoria a la que, una vez revisada, damos nuestra conformidad para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado:

San Cristobal de La Laguna, julio de 2015.

Dr. Pedro Abreu González

Dr. Alberto Domínguez Rodríguez

Dr. Sergio Rodríguez González

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todo las personas que han colaborado de alguna u otra manera para que esta tesis fuera llevada a cabo, principalmente a mis directores de tesis, ya que sin sus esfuerzos y dedicación, no hubiera podido realizar este trabajo; además de brindarme sus conocimientos y orientación para poder llevar este trabajo a su fin.

Agradecer a todo el personal médico y de enfermería del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Canarias, por su ayuda en la recogida de las muestras de los pacientes del estudio, en especial a las residentes del servicio por su desinteresada e importantísima ayuda.

También agradecer a mi familia, en especial a mi esposa, por su comprensión, apoyo incondicional, amistad y por animárme hasta el final para alcanzar este objetivo, el cuál es para los dos. Asimismo agradecer a mi padre y hermano porque desde lejos siempre me estan brindando todo el apoyo que necesito y a mi madre que siempre está presente entre nosotros.

Por último agradecer a Dios por darme lo que tengo y por permitirme cumplir una meta más en mi vida.

Julio 2015

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

AEMET: agencia estatal de meteorología.

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

BB: betabloqueantes.

BC: black carbon o carbono negro.

CIAI: Centro de Investigación Atmosférica de Izaña.

CI: cardiopatía isquémica.

CO: monóxido de carbono.

C₆H₆: benceno.

C₇H₈: tolueno.

C₈H₁₀: xileno.

CSIC: consejo superior de investigaciones científicas.

CV: coeficiente de variación.

DM: diabetes mellitus.

EC: carbono elemental.

FC: frecuencia cardiaca.

FRCV: factores de riesgo cardiovasculares.

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

H₂O: agua.

H₃PO₄: ácido fosfórico.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I.

IL-1: interleucina 1.

IL-1B: interleucina 1B.

IL-6: interleucina 6.

IL-8: interleucina 8.

IMC: índice de masa corporal.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LOD: límite de detección.

lpm: latidos por minuto.

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

mbar: milibares.

MDA: malondialdehído.

NO₂: dióxido de nitrógeno.

NO₃: nitrato.

N₂O: óxido nitroso.

NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

OD: odds ratio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OM: materia orgánica.

O₃: ozono.

-OH: anión hidroxilo.

PCR: proteína C reactiva.

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

PM: material particulado.

PM₁₀: material particulado con diámetro aerodinámico inferior a 10 µm.

PM_{2,5}: material particulado con diámetro aerodinámico inferior a 2,5 µm.

PM₁: material particulado con diámetro aerodinámico inferior a 1 µm.

PUF: partículas ultrafinas, por definición aquellas con tamaño inferior de 0,1 µm.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

SD: desviación estandar.

sCD40L: ligando CD40 soluble.

SO₂: dióxido de azufre.

SO₄²⁻: sulfato.

sVCAM-1: moléculas de adhesión vascular tipo 1.

TMB: tetra-metil-bencidina.

TNF: factor de necrosis tumoral.

U.A.: unidades de absorbancia.

UCPC: Ultrafine Condensation Particle Counter o contador de partículas de condensación ultrafinas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Contaminación atmosférica.....	2
1.2.1. Material particulado.....	4
1.2.1.1 Black Carbon.....	11
1.2.1.2 PM en la patología cardiovascular.....	12
1.3. Inflamación sistémica.....	16
1.3.1. PCR.....	16
1.3.2. Ligando CD40 soluble.....	17
1.3.3. Moléculas de adhesión vascular tipo 1.....	18
1.4. Estrés oxidativo.....	19
1.4.1. Malondialdehído.....	20
1.5. Variables meteorológicas.....	20
1.5.1. Velocidad del viento.....	20
1.5.2. Temperatura.....	21
1.5.3. Humedad relativa.....	22
1.5.4. Presión atmosférica.....	23
2. OBJETIVOS.....	25
3. HIPÓTESIS.....	26

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
4.1. Diseño del estudio.....	28
4.2. Sujetos de estudio.....	28
4.2.1. Criterios de inclusión.....	28
4.2.2. Criterios de exclusión.....	29
4.2.3. Población de estudio.....	29
4.3. Variables a determinar.....	30
4.3.1. Variable dependiente.....	30
4.3.2. Variables independientes.....	30
4.3.3. Variables a controlar.....	31
4.4. Determinaciones.....	31
4.4.1. Determinación de marcadores séricos.....	34
4.4.1.1 sVCAM-1.....	34
4.4.1.2. sCD40L.....	35
4.4.1.3. Niveles séricos de peroxidación lipídica (MDA).....	36
4.4.1.4. PCR de alta sensibilidad (PCR-as).....	37
4.5. Análisis estadístico.....	38
5. RESULTADOS.....	40
5.1. Descripción de las características basales de la población de estudio.....	40
5.2. Resultados a los 30 días de seguimiento.....	45
5.3. Resultados a los 360 días de seguimiento.....	49
6. DISCUSIÓN.....	53

7. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES.....	63
8. CONCLUSIONES.....	67
9. BIBLIOGRAFÍA.....	68
10.ANEXOS.....	82

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes:

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbimortalidad en el mundo desarrollado, siendo la primera causa de muerte en España. Las entidades que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca [Marrugat et al, 2002; Brook et al, 2004; Araujo and Nel, 2009; Künzli et al, 2010; Newby et al, 2015]. Los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares son el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipemia [Bartomeu and Castillo-Castillo, 2008]. Es conocido que la confluencia de varios de estos factores multiplica el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. En España la prevalencia de individuos que presentan 2 factores de riesgo es del 31% en atención primaria, y en torno al 6% presentan tres factores de riesgo [Baena et al, 2005].

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las formas más severas de presentación de la enfermedad coronaria. Entre los principales mecanismos asociados a la inestabilidad clínica de los pacientes con SCA se encuentran el grado de la actividad inflamatoria, el incremento del tono vasomotor y la activación plaquetaria; así mismo, la inflamación sistémica se encuentra asociada con el desarrollo de la aterosclerosis, las alteraciones de la hemostasia y la trombosis coronaria aguda [Buffon et al, 2002]. La presencia de células inflamatorias dentro de la placa ateromatosa desempeña un importante papel en el proceso que lleva a su fisura, a la trombosis coronaria y a la oclusión

vascular características del SCA. La producción y liberación de citocinas proinflamatorias, moléculas de estrés oxidativo y sustancias neurohormonales, contribuyen de manera significativa a la presencia de las manifestaciones clínicas de estos pacientes [Ross, 1999].

1.2. Contaminación atmosférica:

Los contaminantes atmosféricos están constituidos por una compleja mezcla heterogénea de sustancias en estado gaseoso (entre los que destacan el ozono, monóxido de carbono, dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno y numerosos compuestos orgánicos como el benceno, tolueno y xileno), de gotas líquidas (gotas de ácido sulfúrico y diversas especies disueltas en las gotas de niebla y nubes) y partículas sólidas suspendidas en el aire ambiente (por ejemplo, hollín, sulfato, hidrocarburos condensados, entre muchos otros tipos). En el aire algunas de estas especies experimentan diversos procesos fisicoquímicos; reaccionan entre sí y con otras especies que existen de forma natural en la atmósfera, dando como resultado que, en ambientes urbanos e industriales, la población esté expuesta a un “coctel” químico [Brook et al, 2010; Brook et al, 2004; Araujo and Nel, 2009].

El impacto de la contaminación atmosférica sobre la salud ha merecido atención desde mediados del siglo XX. Se ha asociado con importantes efectos adversos para la salud, que conducen a una mayor morbilidad y mortalidad. Un interés renovado por este tema queda reflejado por los numerosos trabajos de investigación, tanto epidemiológicos como experimentales, que desde el año 1990 constatan que niveles de contaminación que pueden considerarse habituales en países desarrollados siguen representando un riesgo para la salud [Sunyer,

2002; Brunekreef and Holgate, 2002; Newby et al, 2015]. Dichos trabajos han demostrado que, en áreas urbanas, los aumentos en los niveles de contaminación atmosférica están asociados a un incremento de los eventos isquémicos cardiovasculares y aumentan la aterosclerosis. La evidencia científica demuestra que estas asociaciones son mucho más fuertes con las partículas en suspensión, o material particulado (PM), y que contribuye a importantes efectos adversos para la salud; además de ser un factor de riesgo emergente para el desarrollo de eventos cardiovasculares isquémicos a través de la exacerbación de la aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, y el desencadenamiento de infarto de miocardio [Brook et al, 2010; Sun et al, 2010; Simkhovich et al, 2008; Newby et al, 2015]. Según comunicado de prensa de La Organización Mundial de la Salud, publicada en marzo de 2014, informa de que en el año 2012 unos 7 millones de personas murieron (una de cada ocho del total de muertes en el mundo) como consecuencia de la exposición a la contaminación atmosférica; de las cuales el 40% fueron debido a cardiopatía isquémica, otro 40% a enfermedad cerebrovascular, 11% a neumopatía obstructiva crónica, y el resto a cáncer de pulmón e infección aguda de las vías respiratorias inferiores en los niños. Esto concluye y confirma que la contaminación atmosférica constituye en la actualidad, por sí sola, el riesgo ambiental para la salud más importante del mundo. Por lo tanto, la contaminación ambiental parece ser un importante factor modificable que afecta a la salud pública a nivel mundial.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios multicéntricos que han evaluado la situación en diferentes y amplias regiones del mundo. Así tenemos el estudio APHEA en Europa [Katsouyanni et al, 1997; Touloumi et al 1997; Katsouyanni et al, 2001], el NMMAPS en Estados Unidos [Samet et al,

2000], o proyectos nacionales europeos, como el Air & Santé en Francia [Eilstein et al, 2004] o MISA en Italia [Biggeri et al, 2004]. En nuestro país el proyecto EMECAS (Estudio Multicéntrico Español sobre la relación entre Contaminación Atmosférica y Salud), es un estudio que incluye a 16 ciudades españolas y analiza la relación entre la contaminación atmosférica y la salud [Ballester et al, 1999]. Dichos estudios han investigado el efecto agudo o a corto plazo (el producido el mismo día o los días posteriores al aumento de la contaminación) y concluyen que, por cada incremento diario en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de partículas suspendidas de tamaño menor de 10 micras (y, por tanto, respirables), el número de personas que mueren durante los días inmediatamente posteriores aumenta alrededor de un 0,7% [Sunyer, 2002].

1.2.1. Material particulado:

Los aerosoles atmosféricos, o PM, consiste en una compleja mezcla de sustancias en estado sólido o líquido, cuyo tamaño varía entre unos pocos nanómetros (nm) y decenas de micras (μm), suspendidas en el aire ambiente. El PM es una mezcla de compuestos naturales, tales como la sal marina o la materia mineral, y antropogénicos, tales como el hollín, hidrocarburos condensados, sulfato, nitrato, amonio y numerosos metales (vanadio, níquel, arsénico, cadmio, entre muchos otros). El PM incluye 2 tipos de partículas: 1) Primarias: que son emitidas directamente a la atmósfera; algunas son naturales (como la sal marina o el polvo desértico), mientras que otras están generalmente ligadas a emisiones antropogénicas (como el hollín emitido por vehículos diesel, vanadio y níquel emitido por barcos y refinerías o la materia orgánica primaria emitida por el tráfico y otras fuentes industriales); y 2) Secundarias: que se forman en el aire

ambiente por procesos fisicoquímicos de conversión de gas a partícula; de entre las partículas secundarias destacan el sulfato (SO_4^{-2} , cuyo precursor es el dióxido de azufre – SO_2), el nitrato (NO_3^- , cuyos precursores son los óxidos de nitrógenos NO_x), el amonio (NH_4^+ , que se encuentra ligado al sulfato y nitrato, y cuyo precursor es el amoníaco) y la materia orgánica secundaria (constituida por centenares de compuestos, muchos con origen aún desconocido). La conversión de gas a partícula pueden involucrar procesos fotoquímicos en los que participan gases como el ozono (O_3), radicales libres como el hidroxilo (OH°), compuestos orgánicos (hidrocarburos aromáticos policíclicos). El PM puede incluir también compuestos biológicos (endotoxinas, fragmentos celulares) [Araujo and Nel, 2009].

De los distintos precursores de partículas secundarias cabe destacar al SO_2 (procedentes de emisiones de barcos y procesos industriales, como las refinerías) y los óxidos de nitrógeno NO_x (ligado a emisiones de combustión, como automóviles, barcos y procesos industriales). Otros gases contaminantes de relevancia son el monóxido de carbono CO (ligado principalmente a emisiones de automóviles), el ozono (formado en el aire ambiente por reacciones fotoquímicas entre hidrocarburos volátiles, NO_x y CO) y algunos compuestos orgánicos como el benceno, tolueno y xileno (ligado también a emisiones de combustión y algunos procesos industriales).

Las partículas son también clasificadas según su tamaño. En materia de calidad del aire ambiente se suelen distinguir:

- Las partículas PM_{10} , aquellas con tamaño aerodinámico inferior a 10 μm .
- Las partículas $\text{PM}_{2,5}$, aquellas con tamaño aerodinámico inferior a 2,5 μm .

La legislación vigente en la Unión Europea utiliza a las partículas PM_{10} y $PM_{2.5}$ como parámetros de referencia para evaluar el grado de contaminación atmosférica, de forma que las concentraciones medias diarias y medias anuales de este tipo de partículas no deben superar determinados valores (Directiva Europea 2008/50/EC). En la inmensa mayoría de estudios epidemiológicos han sido realizados utilizando al PM_{10} y $PM_{2.5}$ como parámetros de evaluación del grado de contaminación atmosférica. De igual forma la OMS ha establecido valores guía para PM_{10} y $PM_{2.5}$, recomendando a los diversos estados que las concentraciones de este tipo de partículas en el aire ambiente no superen estas concentraciones guías.

En el marco de la investigación de efectos en la salud, se distinguen también [Araujo and Nel, 2009; Rodríguez et al, 2010; Sun et al, 2010]:

- Las partículas gruesas, $PM_{2.5-10}$, aquellas con tamaño aerodinámico entre 2,5 y 10 μm ,
- Las partículas ultrafinas (PUF), aquellas con tamaño inferior a 0,1 μm .

La composición química de las partículas varía notablemente en función de su tamaño. Así, las PUF están predominantemente constituidas de sulfato, ácido sulfúrico, hidrocarburos y hollín [Rodríguez et al, 2007]. Las partículas $PM_{2.5}$ están constituidas predominantemente por carbono orgánico (primario y secundario) procedente de fuentes de combustión, sulfato, nitrato, amonio y cantidades menores de materia mineral y sal marina, mientras que el $PM_{2.5-10}$ está predominantemente constituido de materia mineral y sal marina, con aportes menores de nitrato, sulfato y materia orgánica [Rodríguez et al, 2007].

Las propiedades físicas de las partículas también varía con el tamaño de las mismas. Las PUF tienen muy poca masa ($\sim ng/m^3$) y están presentes en un

elevado número (10^3 - 10^4 cm^{-3}); en términos de número de partículas por unidad de volumen de aire ambiente, entre el 80 y 90% de las partículas en aire urbano son ultrafinas [Rodríguez et al, 2007]. Por ello, la concentración de PUF se mide en términos de número de partículas por unidad de volumen de aire ambiente (cm^{-3}). Por el contrario, las partículas $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10} tienen una concentración en masa elevada (típicamente 10 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), pero presentan un número bajo (< 1 cm^{-3}). Las PUF contienen mayor cantidad de hidrocarburos policíclicos aromáticos, mayor biodisponibilidad, causa un mayor daño mitocondrial y tienen mayor penetrabilidad en los pulmones con respecto al resto del PM.

Las numerosas fuentes naturales y antropogénicas del PM incluyen emisiones de los vehículos de motor, fragmentación de neumáticos, suspensión del polvo de la carretera, generación de energía y otros gases de combustión industrial, fusión y procesamiento de metales, agricultura, construcción y actividades de demolición, polen, moho, incendios forestales, combustión de los desechos agrícolas, emisiones volcánicas y brisa del mar [Brook et al, 2010; Araujo and Nel, 2009; Rodríguez et al, 2010].

Los niveles de contaminantes atmosféricos en una determinada región tienden a mostrar un grado elevado de correlación. Esto se debe a que la variabilidad en las concentraciones de cada contaminante están influenciadas por: (I) los ciclos (diarios, semanales y estacionales) de emisión de los mismos (por ejemplo tráfico rodado o actividades industriales) y (II) por los cambios en las condiciones meteorológicas que tienden a ocurrir en una escala regional. Generalmente, incrementos en la velocidad del viento o la presencia de precipitaciones tiende a disminuir las concentraciones de los contaminantes primarios, mientras que las disminuciones en la velocidad del viento y la

presencia de inversiones térmicas a baja altitud pueden aumentar la presencia de los mismos [Newby et al, 2015]. La variabilidad en muchos de los contaminantes secundarios también tienden a tener una naturaleza regional, aunque dependiente de otros factores, por ejemplo el ozono tiende a correlacionar con la velocidad del viento y ser muy dependiente de la radiación solar. Si bien es cierto que los registros de un determinado contaminante tienden a tener una importante correlación temporal en la escala regional, también lo es que la concentraciones de los mismos pueden ser distintas en función de la intensidad de las emisiones en su entorno o de la influencia de la topográfica en los vientos (por ejemplo, que sean sistemáticamente la mitad a pesar de que los registros presentan un elevado grado de correlación). Esta tendencia a que los episodios de contaminación tengan una naturaleza regional, es la que hace que los registros de contaminantes en emplazamientos fijos, estaciones de vigilancia de la calidad del aire, sean utilizados en estudios de impacto en la salud. En el caso específico de Tenerife, la variabilidad espacial de los contaminantes ha sido estudiada en numerosos trabajos, por ejemplo, para el PM [Viana et al, 2002], el BC, NO_x y SO₂ [Lanzaco et al, 2013] o el O₃ y los NO_x [Guerra et al, 2004].

Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que son cinco las principales fuentes de PM₁₀ y PM_{2,5} en áreas urbanas de Tenerife: automóviles, barcos, refinería, materia mineral y sal marina [Rodríguez et al., 2010]. De estas fuentes, tan solo las relacionadas con procesos de combustión contribuyen a las PUF, es decir, los automóviles, barcos y refinería [González y Rodríguez et al, 2013]. La materia mineral, que es predominantemente natural, transportada desde el desierto del Sahara durante los episodios de calima, están principalmente constituidas de aluminosilicatos, evaporitas (carbonato, sulfato,

cloruro), óxidos de hierro, y un elevado número de determinados compuestos trazas (talio, estroncio, etc.). La sal marina está principalmente constituida de cloro y sodio, y en menor medida de sulfato y magnesio. Las partículas procedentes de los automóviles están principalmente constituidas de materia orgánica (hidrocarburos procedentes de la combustión incompleta de la gasolina y gasoil), carbono elemental (una métrica del hollín, principalmente procedente de la combustión incompleta de gasoil), nitrato y cantidades menores de sulfato y ácido sulfúrico. El perfil químico de las partículas procedentes de las emisiones de los barcos y refinería es muy parecido, pues está ligado a la combustión de hidrocarburos muy pesados, y constituido principalmente por sulfato, nitrato y materia orgánica. En término medio, el 48% y 31% del PM_{10} y $PM_{2.5}$ se debe a partículas naturales (materia mineral y sal marina), mientras que las fuentes de combustión representan el 35% y 53%, respectivamente (Tabla 1A y 1B); las emisiones de los automóviles representan el 17% del PM_{10} (Tabla 1B), el 29% del $PM_{2.5}$ (Tabla 1B) y el 66% de las PUF (Tabla 2A). Los episodios de altas concentraciones de PM_{10} y $PM_{2.5}$ están asociados a episodios de transporte de polvo del Sahara, con una importante carga de materia mineral (Tabla 1C); estos eventos están generalmente asociados a condiciones meteorológicas adversas para la dispersión de contaminantes (inversión de temperatura a baja altitud y reducción en velocidad del viento), motivo por el que hay un incremento en la concentración de partículas procedentes de fuentes de combustión, especialmente barcos y refinería, fuentes dan lugar a altas concentraciones de PUF durante estos episodios (Tabla 2B) [Rodríguez et al, 2010; González y Rodríguez et al, 2013].

A)	PM ₁₀ μg/m ³	%	PM _{2,5} μg/m ³	%
PM _x	25,0		12,0	
OM	3,8	15	3,6	30
EC	0,9	4	0,9	7
sulfato	2,5	10	2,0	16
nitrato	1,5	6	0,6	5
amonio	0,5	2	0,5	4
mineral	6,6	26	2,2	18
sal marina	5,7	23	1,3	10

B)	PM ₁₀ μg/m ³	%	PM _{2,5} μg/m ³	%
PM _x	25,0		12,0	
Mineral	6,5	26	2,2	18
Marino	5,5	22	1,5	13
Barcos	3,3	13	2,0	17
Refinería	1,3	5	0,8	7
Automóviles	4,2	17	3,5	29

C)	PM ₁₀ μg/m ³	%	PM _{2,5} μg/m ³	%
PM _x	133,8		53,3	
Mineral	81,0	60	25,6	48
Marino	14,7	11	3,9	7
Barcos	7,2	5	1,1	2
Refinería	14,9	11	6,5	12
Automóviles	4,9	4	4,2	8

Tabla 1. Composición y contribución de fuentes de PM₁₀ y PM_{2,5} en Santa Cruz de Tenerife. A) Composición química media entre 2005 y 2010. B) Contribución de fuentes media entre 2005 y 2010. C) Contribución de fuentes media, entre 2005 y 2010, en episodios en los que el PM₁₀ es mayor que 50 μg/m³ y el PM_{2,5} es mayor que 25 μg/m³. Fuente: (A-C) Rodríguez et al. (2010). OM: materia orgánica. EC: carbono elemental. Fuente: González y Rodríguez (2013).

	A)	B)
	PUF cm ⁻³	PUF cm ⁻³
	%	%
PUF	16540	57697
Automóviles	10948	16532
Barcos	4605	22651
Refinería	1067	18514
	66	29
	28	39
	6	32

Tabla 2. Contribución de fuentes media de PUF en Santa Cruz de Tenerife entre 2008 y 2009 (A) y durante los episodios en los que las PUF presentaron concentraciones mayores que 40000 cm⁻³ (B). Fuente: González y Rodríguez (2013).

En término medio, los niveles de partículas antropogénicas en PM_{10} y $PM_{2.5}$ en Tenerife son más bajos que en otras ciudades europeas y españolas [Querol et al, 2004] mientras que los niveles de PUF son similares a los que se registran en los ambientes urbanos [Reche et al, 2011].

1.2.1.1. Black Carbon:

El black carbon (BC) es un componente del $PM_{2.5}$ que se usa como métrica para cuantificar la presencia del hollín producido durante la combustión incompleta e ineficiente de combustibles fósiles, especialmente el gasoil en vehículos diesel, pero también en biocombustibles y biomasa. El BC es una medida de la absorción de luz por las partículas atmosféricas. Con un elevado potencial de calentamiento climático, el BC sólo se mantiene suspendido en la atmósfera por días a semanas antes de ser lavado por las lluvias, por lo que su regulación presenta llamativas ventajas estratégicas como medida de mitigación frente al cambio climático. Estudios recientes indican que la reducción del BC podría ser la forma más rápida de mitigar el calentamiento global [Bond et al, 2013]. La presencia de BC está asociada a la presencia de hidrocarburos policíclicos aromáticos, contaminantes potencialmente cancerígenos. Estudios realizados en Tenerife [González y Rodríguez, 2013] y en ciudades europeas [Reche et al, 2011], concluyen que los automóviles son la principal fuente de BC en áreas urbanas, y que las variaciones temporales en las concentraciones de este contaminantes tienden a tener una naturaleza regional [Lanzaco et al, 2013; Milford et al, 2015].

En Santa Cruz de Tenerife, los niveles de BC son de la misma magnitud de la registrada en otras ciudades españolas y europeas [Reche et al, 2011].

1.2.1.2. PM en la patología cardiovascular:

La contaminación ambiental no sólo exacerba las patologías cardíacas existentes, sino que también parece tener un papel en el desarrollo de la enfermedad, con mayor evidencia de los efectos del PM, en comparación con los contaminantes gaseosos [Newby et al, 2015].

La principal vía por la cual las partículas atmosféricas contribuyen al inicio y progresión de la aterosclerosis coronaria, no está aún bien determinada, aunque se han propuesto dos hipótesis: a) Que las partículas inhaladas provocan una respuesta inflamatoria dentro de los pulmones, con la consecuente liberación de citoquinas inflamatorias y protrombóticas dentro de la circulación sistémica; y b) Las partículas inhaladas, sobre todo las de menor tamaño, podrían rápidamente trasladarse dentro de la circulación sistémica, provocando efectos directos potenciales sobre la homeostasis y la integridad cardiovascular [Newby et al, 2015; Brook et al, 2010]. La capacidad de las partículas inhaladas de atravesar la barrera alveolo-capilar se ve influenciada por factores, que incluyen: tamaño y carga eléctrica de las partículas, composición química y la predisposición de formar agregados. Dentro de la circulación sistémica las partículas inhaladas pueden interactuar con el endotelio vascular o provocar efectos directos sobre la placa aterosclerótica, causando localmente un aumento del estrés oxidativo y efectos proinflamatorios similares a los que se observan a nivel pulmonar [Brook et al, 2010; Tonne and Wilkinson, 2013].

La función cardíaca requiere una adecuada interacción entre tres componentes claves: el sistema nervioso autónomo, la funcionalidad del miocardio y un correcto funcionamiento del sistema de conducción aurículo-ventricular. La exposición al PM puede provocar cambios significativos en muchos índices cardiovasculares como la frecuencia cardíaca (FC), la variabilidad del ritmo cardíaco, presión arterial y coagulación sanguínea [Araujo and Nel, 2009; Brook et al, 2010; Brook et al, 2004; Sun et al, 2010]. En algunos estudios se ha observado una asociación, entre la exposición al PM los días previos y un incremento significativo de la FC de 5 a 10 latidos por minuto (lpm), lo que sugiere que los cambios en la función autonómica cardíaca, reflejado por los cambios en la FC media y la variabilidad de la FC, pueden ser parte del mecanismo fisiopatológico entre la mortalidad cardiovascular y el PM. También se ha asociado el PM con incrementos transitorios de la viscosidad plasmática, reactantes de fase aguda, disfunción endotelial, incrementos en los niveles de fibrinógeno, plaquetas y leucocitos, así como la alteración del control autonómico del corazón [Pope and Dockery, 2006; Sun et al, 2010, Newby et al, 2015].

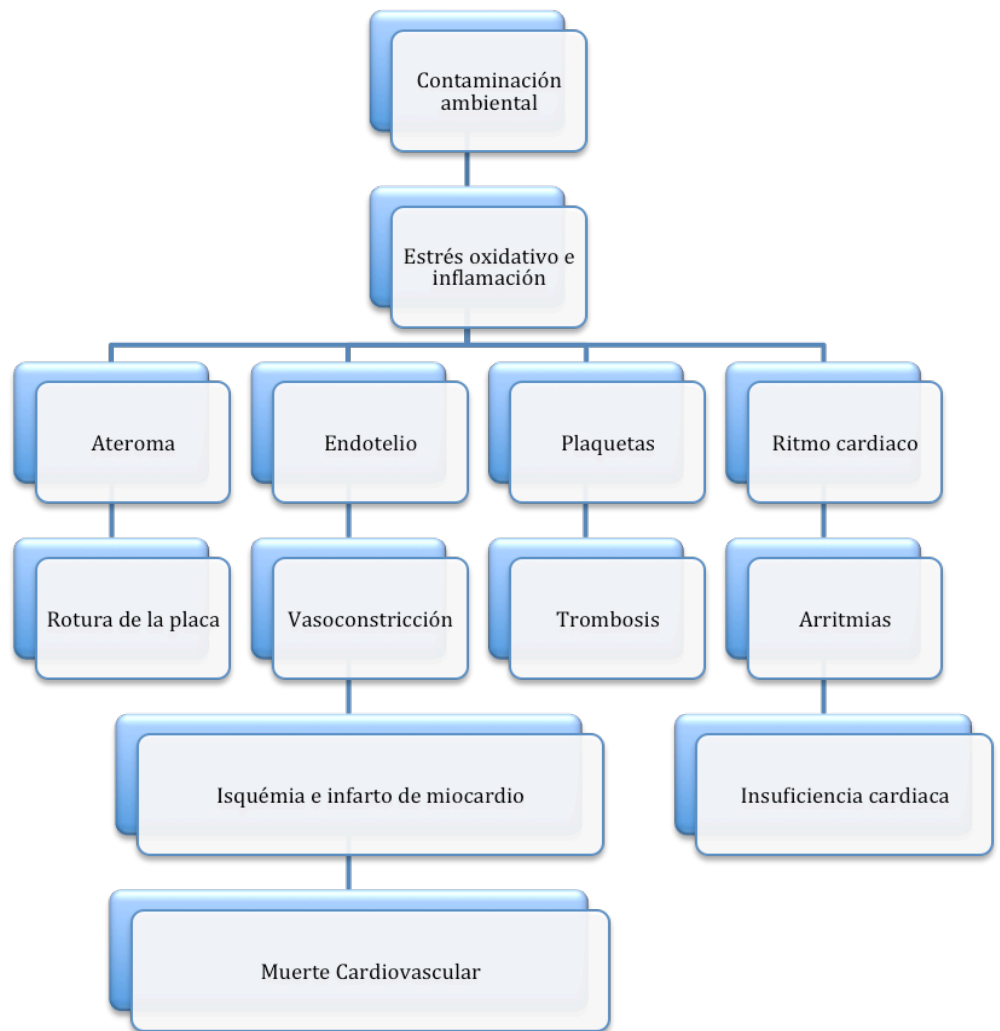


Figura 1. Posibles mecanismos de efecto de la contaminación ambiental en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

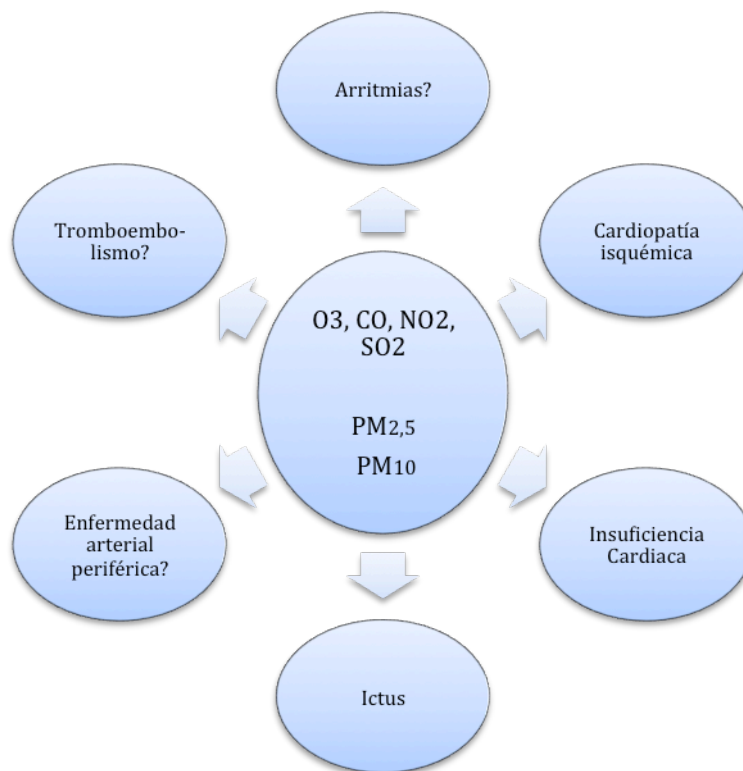


Figura 2. Patologías relacionadas con el PM y la contaminación ambiental.

Los estudios con medidas repetidas para evaluar la asociación entre las partículas del aire ambiente y las moléculas inflamatorias han tenido resultados contradictorios, ya sea por un tamaño muestral insuficiente o por estudios que abarcan una población heterogénea entre sujetos sanos y enfermos con diversas patologías [Brook et al, 2010].

Recientemente, nuestro grupo ha realizado el primer estudio en España analizando la relación existente entre ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y SCA, con las concentraciones de partículas en aire ambiente. Se realizó un estudio transversal de una serie consecutiva con un amplio número de sujetos, concluyendo que la exposición a partículas ultrafinas ($<0,1 \mu\text{m}$)

constituyen un factor precipitante para ingresar por insuficiencia cardíaca [Domínguez-Rodríguez et al, 2011].

En el momento actual, según la evidencia disponible en la literatura, no existen estudios que hayan definido el valor pronóstico de la exposición a las partículas atmosféricas, así como su relación con la inflamación y el estrés oxidativo en unas cohortes de pacientes consecutivos que ingresan con el diagnóstico de SCA.

1.3. Inflamación sistémica:

Se ha evidenciado que en algunas circunstancias la exposición al PM puede asociarse con la elevación de biomarcadores proinflamatorios, que son indicativos de una respuesta sistémica, no limitándose únicamente a los pulmones. Se han encontrado asociaciones con las variaciones del día a día de las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno o recuento de glóbulos blancos. Numerosos experimentos han demostrado un mayor contenido celular de citoquinas inflamatorias, como IL-6, IL-1B, TNF-alfa, interferon-gama e IL-8, dentro de líquidos bronquiales y sangre, después de exposición aguda al PM [Araujo and Nel, 2009; Brook et al, 2010].

1.3.1. PCR:

La PCR es una proteína que es producida por el hígado y por las células grasas (adipocitos) en respuesta al estímulo de la interleucina 6 (IL-6) favorecido por la interleucina 1 (IL-1). Se trata de un miembro de la clase de reactantes de fase aguda que aumenta los niveles de manera espectacular durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Se halla en la sangre como respuesta a la

inflamación, y se considera como un claro marcador de riesgo cardiovascular. Además se ha demostrado que, en forma directa, la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y que disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa. Es decir, desde el punto de vista biológico, la PCR participa en el proceso aterogénico [Lagrand et al, 1999].

Se ha demostrado en varios estudios epidemiológicos prospectivos que la PCR predice la incidencia de infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca. Los niveles de PCR también han demostrado que sirven para predecir el riesgo de isquemia recurrente y muerte en pacientes con angina estable, angina inestable, los sometidos a angioplastia percutánea y síndromes coronarios agudos. En cuanto a la aplicación clínica, la PCR parece ser un predictor más fuerte de eventos cardiovasculares que el colesterol LDL [Ridker, 2003].

1.3.2. Ligando CD 40 soluble (sCD40 L):

El receptor del CD 40 (CD40 R) es un marcador inflamatorio que pertenece a la familia del receptor TNF. Está asociado a la membrana de una serie de células como los linfocitos T y las plaquetas. Existe una fracción soluble del CD40 R, el sCD40 L, también denominada CD145 o gp39, que es un complejo formado por una proteína transmembrana estructural y una molécula soluble de adherencia tisular. Se expresa en los linfocitos T (5%) poco después de su activación y en las plaquetas activadas (95%) y constituye el nexo entre el sistema inflamatorio y los procesos trombóticos vasculares. En las plaquetas, el CD40L que se expresa en la superficie se separa de ellas tras un periodo de minutos a horas generando el fragmento soluble sCD40 L. La particularidad de la

utilización del sCD40 L es que está involucrado en la fisiopatología del SCA en forma más o menos activa; a diferencia, de otros marcadores de necrosis miocárdica como la troponina, que no está relacionada con la fisiopatología del SCA. El sCD40 L produce una reacción inflamatoria en las células endoteliales a través de la secreción de citocinas, activa las metaloproteinasas que degradan la cápsula de la placa e induce un estado procoagulante, incrementando el riesgo de rotura y de eventos trombóticos en las placas coronarias. A su vez, la ruptura de la placa induce la activación plaquetaria, la liberación de sCD40 L y la expresión de receptores en la superficie de células endoteliales, monocitos y células T. Se han realizado varios estudios en los que demuestran que el sCD40 L es un marcador de actividad inflamatoria y trombótica. En pacientes que presentan concentraciones plasmáticas elevadas tienen mayor riesgo de presentar lesiones ateroscleróticas y eventos cardiovasculares, además de tener mayor riesgo de muerte y eventos recurrentes. También se observó que la elevación del sCD40 L, en pacientes con SCASEST, tienen mayor probabilidad de beneficiarse de tratamiento con antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab) [Heeschen et al, 2003; San Miguel et al, 2007; Varo et al, 2003].

1.3.3. Moléculas de adhesión vascular tipo 1 (sVCAM-1):

El VCAM-1 es una glicoproteína que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células y que regula la adhesión celular a la matriz extracelular. Su forma soluble, el sVCAM-1, se encuentra en el plasma. En el endotelio disfuncionante estimulado por citocinas aumenta la expresión de moléculas de adhesión que potencian las respuestas inmunes e inflamatorias. La extensión de la enfermedad arterioesclerótica, se ha relacionado con los niveles plasmáticos de

VCAM-1 que interviene en la interacción leucocito-endotelio, en el proceso de trans migración monocitaria hacia el espacio subendotelial, en el acúmulo y activación de monocitos y macrófagos en la placa, así como en la migración y activación celular. El sVCAM-1 ha demostrado en varios estudios que es un marcador de aterosclerosis (desde fases tempranas), y que se eleva considerablemente en pacientes que ingresan por infarto agudo de miocardio (en la fase aguda del daño isquémico miocárdico). Se han realizado varios estudios en los que se ha demostrado, que en los pacientes que sufren SCA, los niveles séricos elevados de sVCAM-1, predicen mayor riesgo de eventos cardiovasculares posteriores. Además, el VCAM-1 demostró que añade al valor predictivo de la PCR-as, en determinar el riesgo futuro de muerte cardiovascular [Blankenberg et al, 2001; Hulok et al, 2014; Macías et al, 2003; Postadzhiyan et al, 2008].

1.4. Estrés oxidativo:

Un estado de estrés oxidativo hace referencia a una condición en la cual los niveles de radicales libres o especies reactivas de oxígeno/nitrógeno son más altos que lo normal y por lo tanto son capaces de ejercer efectos biológicos adversos. Sólo unos pocos estudios han investigado directamente la presencia del estrés oxidativo sistémico en humanos en relación con la exposición al PM; demostrando elevación de estos biomarcadores [Brook et al, 2010]. Debido al número relativamente pequeño de estudios, se requiere más investigación para establecer conclusiones firmes y para entender la naturaleza de la respuesta potencial del estrés oxidativo inducido por el PM.

1.4.1. Malondialdehído:

La formación de radicales libres se lleva a cabo como resultado del metabolismo oxidativo en todos aquellos compartimentos subcelulares en donde existe un alto intercambio metabólico, como son las mitocondrias, el retículo endoplásmico liso y el citosol. Los radicales libres del oxígeno formados reaccionan con las macromoléculas, principalmente los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana eritrocitaria, en donde se lleva a cabo el fenómeno de la lipoperoxidación que da como metabolito final al malondialdehído (MDA), lo cual ocurre a consecuencia del proceso isquemia/reperfusión [Bermúdez et al, 2000].

1.5. Variables meteorológicas:

1.5.1. Velocidad del viento:

El desigual calentamiento de la superficie terrestre y las diferencias de presión que se originan dan lugar a una serie de movimientos compensatorios que se conoce como viento. El viento se define como el movimiento del aire causado por diferencias de presión. Sus principales características son la dirección (el lugar de procedencia) y la velocidad. La dirección depende de la distribución y evolución de los centros de presiones: se desplaza desde los centros de alta presión (anticiclones) hacia los de baja presión (depresiones). Su fuerza será, tanto mayor, cuanto mayor sea el gradiente de presiones. Los vientos con una velocidad de hasta 1 m/s no son percibidos; a velocidades de entre 1-4 m/s se perciben ligeramente. Por encima de 8 m/s se sienten de manera ostensible. En

un estudio en los Países Bajos encontraron que el efecto combinado de las bajas temperaturas y el viento (wind chill factor); estaba más relacionado con la mortalidad en general y especialmente con la mortalidad cardiaca, que las bajas temperaturas consideradas de forma aislada [Kunts and Groenhof, 1994].

1.5.2. Temperatura:

La relación de la temperatura ambiental con la salud es conocida desde el inicio de la historia. Las causas de muerte que presentan una mayor asociación con los cambios de temperatura son las enfermedades cardiovasculares y las respiratorias. Varios estudios han reportado incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria durante el invierno [Marchant et al, 1993; Spencer et al, 1998; Morabito et al, 2005]. La forma y magnitud de la relación entre mortalidad y temperatura depende de diversos factores, entre los que destacan las características de la población y la zona de estudio. No sólo el frío, sino también las temperaturas extremadamente altas constituyen un factor que se relaciona con incremento de la mortalidad. Hay un rango de temperaturas, diferente según la geografía, en que el sistema de termorregulación se encuentra en un estado de mínima actividad y los individuos experimentan sensación de bienestar o confort térmico. A medida que la temperatura ambiente se aleja de esa zona de bienestar, por uno u otro lado, el sistema termorregulador aumenta su actividad y los ajustes que deben producirse a través de los mecanismos descritos se experimentan como sensación de malestar térmico. Puede llegar un momento en que si las temperaturas alcanzan valores extremos, los mecanismos de termorregulación queden desbordados, con el consiguiente riesgo para la salud que ello supone.

Para cada individuo, en función de su edad, de su estado de salud previo y de otras muchas variables de diverso tipo que aumentan o disminuyen su fragilidad, la temperatura a partir de la cual se produce el fracaso de los mecanismos de adaptación puede variar. La relación entre temperatura ambiental y mortalidad -la variable más estudiada en la relación salud-temperatura- adopta una forma característica de V, con las tasas de mortalidad más bajas en días en que las temperaturas máximas se sitúan alrededor de un determinado punto que es diferente de unas zonas a otras dependiendo del clima propio de cada lugar. A medida que la temperatura asciende o desciende desde dicho punto la mortalidad se incrementa, primero muy suavemente y a partir de un determinado umbral de forma acentuada [Ballester, 1996].

1.5.3. Humedad relativa:

El aire contiene una cierta cantidad de vapor de agua y es a ese vapor al que nos referimos al hablar de humedad. Existen diversas maneras de expresar la humedad del aire pero el parámetro más difundido es la humedad relativa, que expresa el grado de saturación de humedad que tiene el aire. Normalmente el aire está parcialmente saturado de humedad. Puede considerarse un ambiente húmedo a partir del 60% y seco por debajo del 40% de humedad relativa. Cuando la humedad relativa es del 100% el aire está completamente saturado de humedad. El impacto de la temperatura sobre la morbi-mortalidad puede ser evaluada tanto a nivel estacional como diaria. La variabilidad en la aparición de numerosas enfermedades está vinculada a las tendencias de temporada un tanto predecibles en la temperatura [Persinger, 1980], aunque se producen diferencias significativas

de año en año. La insuficiencia cardíaca (más a menudo posible infarto de miocardio) y los accidentes cerebrovasculares, representan dos categorías generales de mortalidad que se han correlacionado muchas veces con temperaturas mensuales ambiente [Persinger, 1980].

1.5.4. Presión atmosférica:

La presión atmosférica es la fuerza que ejerce el aire sobre la superficie terrestre. Se han realizado varios estudios en los que se ha objetivado relación de la presión atmosférica con el aumento de eventos cardiovasculares. En un estudio realizado en Helsinki para valorar la relación entre las variable meteorológicas y el infarto agudo de miocardio mostró que la presión atmosférica resultó ser la variable meteorológica con la mayor correlación con la aparición de infarto de miocardio, así como una rápida disminución de la presión atmosférica, también se asoció con una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio [Sarna et al, 1977]. En un estudio prospectivo, en la ciudad Francesa de Lille, detectaron relación en forma de V entre los eventos cardiovasculares y la presión atmosférica, con la mínima tasa de eventos cuando la presión atmosférica era de 1.016 milibares (mbar), aproximadamente el punto de separación entre las altas y bajas presiones. Incrementándose de forma significativas con variaciones de 10 mbar [Danet et al, 1999]. En un estudio retrospectivo, realizado en Galicia, apreciaron una asociación estadísticamente significativa de las variaciones de la presión atmosférica media diaria con la incidencia de infarto agudo de miocardio [Fernández-García et al, 2014] . A nivel del mar la presión atmosférica es de

1.013 mbar. A medida que aumenta la altura disminuye la presión atmosférica, aproximadamente 1 mbar por cada 9 metros o 110 mbar por cada 1.000 metros.

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta tesis son los siguientes:

- 1) Evaluar una eventual asociación entre los parámetros meteorológicos y el ingreso hospitalario en pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y sin elevación de dicho segmento (SCASEST).
- 2) Analizar si en pacientes con SCA el nivel de exposición al material particulado presente en el aire ambiente de exteriores, en la semana previa al ingreso, se relaciona con las concentraciones de moléculas inflamatorias y de estrés oxidativo.
- 3) Investigar si el nivel de la exposición a la contaminación atmosférica es un factor pronóstico independiente en términos de mortalidad global y cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular a los 30 días y 12 meses.

3. HIPÓTESIS

La presente tesis intentará confirmar las siguientes dos hipótesis:

- 1) Aquellos pacientes que ingresan con un SCA, coincidiendo con un período de mayor exposición a las partículas atmosféricas en aire ambiente, presentaran mayor actividad inflamatoria y oxidativa.
- 2) Condicionado por la alta exposición a las partículas atmosféricas en aire ambiente, la presencia de valores elevados de los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en el tiempo, contribuiría al peor pronóstico de los pacientes con SCA.

Es necesario reconocer que aún existen incertidumbres acerca de los mecanismos fisiopatogénicos de los contaminantes atmosféricos en la salud humana. Por primera vez se llevará a cabo un estudio español que analice el papel pronóstico de la exposición de las partículas atmosféricas junto con parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo en el contexto del SCA. Los resultados de este estudio, posiblemente nos indicarán que los pacientes que ingresan con SCA que han estado más expuestos a mayores concentraciones de partículas atmosféricas, probablemente tendrán mayor riesgo en cuanto a eventos adversos cardiovasculares a medio plazo, representando un riesgo para la salud en esta población de pacientes, y que, por tanto, las políticas y acciones encaminadas a reducir las concentraciones de contaminación atmosférica tendrían un efecto beneficioso sobre la salud de estos pacientes.

Con los resultados del presente estudio, a nivel tecnológico, sería importante establecer mayores sistemas de vigilancia y monitorización sobre la calidad del aire ambiente que respiramos. A nivel de salud pública, es importante destacar que aunque la magnitud del impacto en salud es pequeña, la proporción atribuible a la contaminación atmosférica es importante, dado que toda la población está expuesta a la misma.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio:

Estudio unicéntrico, de cohortes, de pacientes consecutivos que ingresan con el diagnóstico de SCA, que tiene como objetivo principal definir el valor pronóstico de la exposición a las partículas atmosféricas, junto con la inflamación y el estrés oxidativo para predecir eventos adversos cardiovasculares mayores a los 30 días y 12 meses. El presente estudio está inscrito y avalado en el registro de ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov: NCT01799148). Asimismo, lleva por acrónimo: AIRACOS (AIR and Acute COronary Syndrome). [Domínguez-Rodríguez A, Rodríguez S, Abreu-González P, Avanzas P. Impact of air pollution on inflammation, oxidative stress and 1-year prognosis in patients hospitalized for acute coronary syndrome: Design of the AIRACOS study. Med Clin (Barc). 2013;141:529-32].

4.2. Sujetos de estudio:

4.2.1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, sin límite de edad, con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST (IAMCEST) y SCA sin elevación del ST (SCASEST) (angina inestable e IAM sin elevación del ST [IAMSEST]).

Se define el IAMCEST en presencia de síntomas compatibles, elevación persistente (>20 min) del segmento ST \geq 1mm en al menos dos derivaciones

contiguas o en presencia de bloqueo de rama izquierda presumiblemente de nueva aparición y elevación de troponina I cardíaca $> 0,5$ ng/ml (punto de corte, $> 0,5$ ng/ml para el diagnóstico de IAM; reactivos inmunológicos del sistema Vitros 5100 de Orthoclinical Diagnostics, Estados Unidos).

Se define IAMSEST en presencia de síntomas compatibles, troponina I cardíaca $> 0,5$ ng/ml y/o cambios dinámicos del segmento ST (descenso del ST > 1 mm o elevación no persistente en al menos dos derivaciones contiguas).

Se define la angina inestable en presencia de dolor torácico que lo indicara, con o sin alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma basal, junto con una concentración sérica de troponina I cardíaca $< 0,5$ ng/ml tras las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas.

4.2.2. Criterios de exclusión:

No se incluyeron en el estudio los pacientes que presentaban:

- Cuadro infeccioso y/o inflamatorio local o sistémico en los 15 días previos a su ingreso.
- Tirotoxicosis.
- Neoplasias o cualquier otra enfermedad que comprometa seriamente el pronóstico de vida y/o genere una respuesta inflamatoria sistémica.

4.2.3. Población de estudio:

Se incluyeron un total de 307 pacientes, residentes en el área norte de la Isla de Tenerife, que ingresaron en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, con diagnóstico de SCA, desde julio de 2011 a junio de 2013. Nuestro Complejo Hospitalario, está orientado a la

asistencia médica de la zona norte de Tenerife, con una población de referencia para la hospitalización de 343.025 habitantes.

4.3. Variables a determinar:

4.3.1.Variable dependiente:

Eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable y accidente cerebrovascular) a los 30 días y 12 meses.

4.3.2.Variables independientes:

- Variable “exposición individual”: Análisis para cada paciente de la exposición a material particulado (PM) con tamaño inferior a 10 μm , 2,5 μm , 1 μm y menor de 0,1 μm (PM₁₀, PM_{2,5}, PM₁ y PUF respectivamente), y contaminantes en fase de gas (SO₂, O₃, CO, NO_x). Esto se expresará como el promedio en las concentraciones de 24 horas del día anterior hasta 7 días previos al ingreso. Esta variable de “exposición individual” se analizó al ingreso y a los 12 meses posteriores.
- Molécula inflamatoria: Proteína C reactiva de alta sensibilidad.
- Moléculas aterotrombóticas: sCD40L y sVCAM-1.
- Molécula de estrés oxidativo: Malondialdehído (MDA).

4.3.3. Variables a controlar:

- Factores de riesgo: fumador, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e historia de enfermedad cardiovascular.
- Índice de masa corporal.
- Medicación en el momento del ingreso: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bloqueadores beta, nitratos, antagonistas del calcio, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos.
- Coronariografía: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, gravedad de la estenosis coronaria y número de vasos enfermos. Esta se realizó según la práctica médica habitual.
- Troponina I.
- Variables meteorológicas: temperatura, humedad relativa y velocidad del viento (se midieron como los promedios de 24 horas del día anterior hasta 7 días previos al ingreso hospitalario).

4.4. Determinaciones:

Las medidas de los contaminantes atmosféricos se realizaron en una estación de fondo urbano perteneciente al Centro de Investigación Atmosférica de Izaña (Agencia Estatal de Meteorología - AEMET) y que constituye una unidad asociada al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Las concentraciones de material particulado se determinaron mediante diversas

técnicas. Los niveles de PM_{10} , $PM_{2.5}$ y PM_1 fueron monitorizados mediante 2 técnicas: a) Muestreo en filtro mediante captadores de alto volumen ($30\text{ m}^3/\text{h}$, fabricante MCZ, modelo HVS16, Alemania) y determinación gravimétrica (Directiva Europea 2008/50/EC y norma EN-14907) y b) Mediante un contador óptico de partículas (GRIMM, modelo 1107, Alemania) cuyos datos fueron convertidos a equivalentes gravimétricos. Se realizó una caracterización química de los contaminantes en fase gas durante el día del ingreso y 7 días previos al mismo. Las concentraciones en fase gas se midieron usando también métodos de referencia (Directiva Europea 2008/50/EC): a) Dióxido de azufre mediante fluorescencia ultravioleta; b) Óxidos, monóxido y dióxido de nitrógeno mediante quimioluminiscencia; c) Ozono mediante absorción ultravioleta; y d) Monóxido de carbono mediante absorción infrarroja no dispersiva. Las variables meteorológicas se determinaron mediante técnicas estándar. Además, se utilizaron también datos de contaminantes cuyas concentraciones en aire ambiente no están aún limitadas por la legislación vigente en materia de calidad del aire, pero que son de sumo interés científico por sus potenciales efectos en la salud (WHO-REVIHAAP, 2013): a) Partículas ultrafinas (PUF), es decir con diámetro inferior a 0.1 micras y b) Partículas de Carbono Negro, más conocidas como black carbon (BC). Las series temporales largas (años) de estos dos últimos contaminantes son relativamente escasas, pues sus concentraciones no se miden generalmente en las redes vigilancia de la calidad del aire sino en el marco de proyectos y programas de investigación, en este caso en el marco del proyecto EPAU (financiado por el Ministerio de Medio Ambiente) desarrollado por el CIAI [Rodríguez y Cuevas, 2007, González et al, 2011, González y Rodríguez, 2013]. Las mediciones de estos dos últimos tipos de partículas (PUF y BC) se

realizaron utilizando las técnicas de medida que recomienda el programa de Vigilancia Atmosférica Global de la Organización Mundial de Meteorología. Las concentraciones de partículas ultrafinas se determinaron mediante un *Ultrafine Condensation Particle Counter* (UCPC, fabricante TSI; modelo 3776, Minnesota, USA). Este equipo cuenta el número de partículas, por unidad de volumen de aire ambiente, que tienen un tamaño superior a 2,5 nanómetros. Puesto que el 80-90% de las partículas detectadas por el UCPC en aire urbano tienen tamaño inferior a 0,1 micras, esta medida es utilizada habitualmente como representativa de la concentración de partículas ultrafinas [Rodríguez et al, 2007; Rodríguez y Cuevas, 2007]. El equipo utilizado en este estudio ha sido intercomparado con otras unidades de la misma marca y modelo, obteniéndose un alto índice de correlación ($r^2 \sim 0.99$) en la respuesta de los instrumentos y diferencias del orden de 0.2% en datos promedios de 10 minutos [Fernández-Camacho et al, 2010]. Las concentraciones de partículas de BC fueron medidas con un fotómetro de absorción multi-ángulos (Multi-Angle Absorption Photometer - MAAP, ThermoTM modelo Carusso 5012), al cual se le puso un impactador para dejar pasar las partículas con tamaño inferior a 10 μm de diámetro aerodinámico. Este equipo mide el coeficiente de absorción de la luz a 637 nm [Janssen et al, 2012]. Para determinar las concentraciones de BC a partir del coeficiente de absorción de la luz se utilizó un valor del <mass cross section efficiency> o <coeficiente de absorción específico> de 9.79 m^2/g , determinado experimentalmente en Santa Cruz de Tenerife [Rodríguez et al, 2010]. El equipo utilizado en este estudio ha sido intercomparado con otras unidades de la misma marca y modelo, obteniéndose un alto índice de correlación ($r^2 \sim 0.93$) en la respuesta de los instrumentos y diferencias del orden de 7% en datos promedios de 10 minutos [Fernández-

Camacho et al, 2010].

4.4.1. Determinación de marcadores séricos:

El análisis de las moléculas inflamatorias y de estrés oxidativo, se realizó en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas (Unidad de Fisiología) de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, mediante técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISAs), siguiendo las especificaciones de las casas suministradoras de los diferentes kits.

4.4.1.1. sVCAM-1:

PRINCIPIO DEL TEST

En el ELISA de IBL para la determinación de sVCAM-1 humano, los estándares, los controles de calidad, las muestras a determinar, el conjugado de Biotina Ab monoclonal sVCAM-1 y la Estreptavidina-HPR, son incubadas en los pocillos de la microplaca, previamente recubiertos con anticuerpo monoclonal anti sVCAM-1 humano, durante 120 minutos (con agitación orbital 200 rpm). Posterior a los lavados, el complejo anticuerpo monoclonal anti sVCAM-1 humano, sVCAM-1, biotina y Estreptavidina-HPR se hace reaccionar con una disolución del sustrato cromogénico tetra-metil-bencidina (TMB), a temperatura ambiente, durante 10 minutos. La reacción es finalizada con la adición de una solución ácida (H_3PO_4 1M) y la absorbancia del producto, de color amarillo, es cuantificada ($\lambda_{\text{max}} = 450\text{nm}$). La absorbancia resultante es proporcional a la concentración de sVCAM-1. La curva estándar se construye por la

correspondencia entre los valores de absorbancia con respecto a las concentraciones estándar. Las concentraciones de las muestras desconocidas se cuantifican mediante la interpolación de las muestras problema en esta curva estándar.

Datos técnicos y de exactitud analítica del ELISA:

- Proveedor del ELISA: IBL International GmbH, Hamburgo, Alemania.
- Coeficiente de variación (CV) intra-ensayo (%): 3.06.
- CV inter-ensayo (%): 5.24.
- LOD (Limit Of Detection o límite de detección): 0.6 ng/ml.
- Instrumento de medida: Las U.A. (Unidades de Absorbancia) fueron realizadas en un Espectrofotómetro de Microplaca (Spectra MAX-190, Molecular Devices, Sunnyvale, CA 94089, USA).

4.4.1.2. sCD40L:

PRINCIPIO DEL TEST

En el ELISA de eBioscience para la determinación de sCD40L humano, los estándares, los controles de calidad, las muestras a determinar, el conjugado de Biotina Ab monoclonal sCD40L y la Estreptavidina-HPR, son incubadas en los pocillos de la microplaca, previamente recubiertos con anticuerpo monoclonal anti sCD40L, humano durante 120 minutos (con agitación orbital 200 rpm). Posterior a los lavados, el complejo anticuerpo monoclonal anti sCD40L humano, sCD40L, biotina y Estreptavidina-HPR se hace reaccionar con una solución del sustrato cromogénico tetra-metil-bencidina (TMB), a temperatura ambiente, durante 10 minutos. La reacción es finalizada con la adición de una solución ácida (H_3PO_4 1M) y la absorbancia del producto, de color amarillo, es

cuantificada ($\lambda_{\text{max}} = 450\text{nm}$). La absorbancia resultante es proporcional a la concentración de sVCAM-1. La curva estándar se construye por la correspondencia entre los valores de absorbancia con respecto a las concentraciones estándar. Las concentraciones de las muestras desconocidas se cuantifican mediante la interpolación de las muestras problema en esta curva estándar.

Datos técnicos y de exactitud analítica del ELISA:

- Proveedor del ELISA: eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Viena, Austria.
- CV Intra-ensayo (%): 3.97.
- CV Inter-ensayo (%): 6.77.
- LOD: 0.06 ng/ml.
- Instrumento de medida: Las U.A. (Unidades de Absorbancia) fueron realizadas en un Espectrofotómetro de Microplaca (Spectra MAX-190, Molecular Devices, Sunnyvale, CA 94089, USA).

4.4.1.3. Niveles séricos de peroxidación lipídica (como malondialdehído, MDA):

Los niveles séricos de malondialdehído (MDA) fueron determinados como “Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)”, utilizando el método analítico descrito por [Ohkawa et al, 1979]

A un volumen de 0.2 ml de suero, se le añadió 0.2 ml de H_3PO_4 (0.2 M) y la reacción colorimétrica fue iniciada por la adición de 0.025 ml de una disolución 0.11 M de ácido tiobarbitúrico (TBA). Las muestras fueron colocadas a 90 °C durante 45 minutos. Posteriormente, y una vez enfriadas las mismas, el

complejo de color rosado fue extraído con 0.4 ml de n-butanol, durante 30 minutos en un rotamixer. Las fases, acuosa y de butanol, fueron separadas por centrifugación a 6000 g, 10 minutos. A las alícuotas de la fase butanólica, se les determinó su absorbancia a 535 nm (λ_{max}), en un espectrofotómetro de microplaca (Spectra MAX-190, Molecular Devices, Sunnyvale, CA 94089, USA). La recta de calibración fue preparada utilizando estándar de MDA (0-20 nmol/ml). Los coeficientes del análisis, tanto intra como inter-ensayo fueron 1.82 y 4.01 %, respectivamente. El límite de detección se estableció en 0.079 nmol/ml (blancos + 3 desviaciones estándar).

4.4.1.4. PCR de alta sensibilidad (PCR-as):

PRINCIPIO DEL TEST:

Los sueros humanos, previamente diluidos a 1:4000, se dejan reaccionar en el interior de pocillos de la microplaca tratados cada uno de ellos con una cubierta de anticuerpos para el antígeno PCR. Después de una incubación apropiada, los pocillos son lavados para eliminar las proteínas del suero que no han reaccionado. A continuación se añade una enzima de conejo marcada anti PCR humano (conjugado) y así poder localizar los complejos antígeno-anticuerpo. Después de otro periodo de incubación, los pocillos se lavan de nuevo para eliminar el conjugado que no ha reaccionado. Un sustrato de peróxido de hidrógeno con tetra-metil-bencidina (TMB) como cromógeno es añadido para iniciar el desarrollo de la reacción de color. La aparición del color azul indica una reacción positiva mientras que la reacción negativa aparece incolora o con un rastro de azul. La reacción se interrumpe con una solución ácida de parada o finalización que convierte el cromógeno azul en amarillo. Las reacciones

negativas se mantiene incoloras o con un toque de amarillo. La intensidad del color (Unidades de Absorbancia, U.A.) es leída a una longitud de onda de 450 nm en un espectrofotómetro de microplaca. Una vez establecida la relación matemática entre las U.A. y las concentraciones de los estándar (curva de calibrado), se cuantifican las muestras de los sueros problema.

Datos técnicos y de exactitud analítica del ELISA:

- Proveedor del ELISA: Helica, Fullerton, CA, USA.
- CV Intra-ensayo (%): 3.6.
- CV Inter-ensayo (%): 4.8.
- LOD: 0.19 ng/ml.
- Instrumento de medida: Las U.A. (Unidades de Absorbancia) fueron realizadas en un Espectrofotómetro de Microplaca (Spectra MAX-190, Molecular Devices, Sunnyvale, CA 94089, USA).

4.5. Análisis estadístico:

Para el cálculo de la muestra en este estudio, hemos escogido la proteína C reactiva, ya que constituye un marcador de riesgo cardiovascular, al demostrarse que la elevación de sus concentraciones plasmáticas es un buen predictor de muerte, infarto de miocardio y necesidad de revascularización miocárdica urgente [Zebrack et al, 2002; Heeschen et al, 2000]. Nosotros hipotetizamos que un aumento en la exposición de las partículas atmosféricas en aire ambiente está asociado a un aumento de la concentración de la PCR. Esperamos un efecto asociativo de $r = 0,14$ (proporción de varianzas explicada del 1,96%). La potencia del estudio se fija en 80% ($\alpha = 0,05$), requiriéndose un

total de 307 sujetos. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el paquete estadístico *SamplePower* versión 1.0. (Chicago, Illinois).

Las variables continuas se presentan como medias \pm desviaciones estándar y medianas (intervalo intercuartílico) en caso de distribución no normal. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis de la normalidad de las variables continuas se llevó a cabo mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Las características basales en los 2 grupos de pacientes (MACE frente a no MACE) se compararon mediante la prueba de la chi-cuadrado para variables categóricas. Para las variables cuantitativas continuas con distribución normal, se utilizó la prueba de la t de Student, o sus equivalentes no paramétricos cuando fue necesario (U de Mann-Whitney o prueba de Kruskal-Wallis). Se empleó la regresión logística para evaluar las asociaciones univariadas entre las características basales continuas y la probabilidad de tener un evento adverso cardiovascular y el test de χ^2 se utilizó para las variables discretas. Los parámetros del análisis de regresión logística se obtuvieron con la prueba de Wald. La selección paso a paso y hacia atrás (backward stepwise) fue usada en los modelos multivariados para establecer el modelo final para que los niveles de significación de 0.1 y 0.05 fueran seleccionados para excluir e incluir términos, respectivamente. Las variables incluidas en el análisis multivariado fueron las que mostraron una correlación en el análisis univariado que fue significativo a un nivel de significación del 20%, edad y sexo. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas si la hipótesis nula podría ser rechazada con un 95% del intervalo de confianza. El paquete de software estadístico SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) fue empleado para todos los cálculos.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de las características basales de la población de estudio:

Se incluyeron un total de 307 pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, de los cuales 138 (45%) pertenecen al grupo de SCACEST y 169 (55%) al SCASEST. La edad media de la población de estudio es de 63 ± 12 años y el 76,2% eran varones (tabla 1). Dentro de los factores de riesgo cardiovascular la hipertensión arterial fue la más frecuente con un 64%, seguida de la hipercolesterolemia con 60%, hábito tabáquico con 56% y la diabetes mellitus con 31%. Las características entre ambos grupos se detallan en la tabla 2. Se observaron diferencias significativas en ambos grupos de población, con respecto a la edad y al número de arterias coronarias enfermas. En el grupo de SCASEST los pacientes presentaban mayor edad, mayor proporción de lesiones de 2 y 3 arterias coronarias y menos concentración de troponina I.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.

	(n=307)
Edad, años	63 ± 12
Género (varones)	234 (76,2)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28 ±4,5
Accidente cerebro vascular previo	13 (4,2)
Condición clínica	
SCACEST	138 (45)
SCASEST	169 (55)
Factores de riesgo cardiovasculares	
Hipertensión arterial	173 (64,5)
Hábito tabáquico	129 (56,4)
Hipercolesterolemia	187 (60,9)
Diabetes mellitus	98 (31,9)
Medicación al alta	
Aspirina	307 (100)
Clopidogrel	283 (92,1)
Betabloqueantes	273 (88,9)
IECA / ARA-II	217 (70,7)
Estatinas	307 (100)
Medicación antidiabética	98 (31,9)
Angiografía coronaria	
Arterias coronarias normales	15 (4,9)
Lesión de un vaso coronario	150 (48,9)
Lesión de dos vasos coronarios	88 (28,7)
Lesión de tres vasos coronarios	54 (27,6)
FEVI (%)	57 ± 10
Analítica de sangre al ingreso	
Hemoglobina (mg/dl)	14,4 ± 7,4
Hematocrito (%)	41,6 ± 4,7
Leucocitos (10 ⁹ /l)	11 ± 3,8
Neutrófilos (10 ⁹ /l)	7,1 ± 1,3
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,5
Troponina I (ng/ml)	31,1 ± 22,1
Colesterol total (mg/dl)	175 [147-201]
Triglicéridos (mg/dl)	135 [107-174]
Proteína C reactiva (mg/dl)	8,3 [5-17,3]
Malondialdehído (nmol/ml)	2,2 [1,7-2,9]

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2. Características clínicas y analíticas entre ambos grupos de población

	SCACEST (n= 138)	SCASEST (n=169)	Valor P
Edad, años	62 ± 12	65 ± 11	0,03
Género (varones)	106 (45,3)	128 (54,7)	0,82
IMC (kg/m ²)	27,71 ± 4,25	28,19 ± 4,66	0,34
Accidente cerebro vascular previo	4 (2,9)	9 (5,3)	0,29
FRCV			
Hipertensión arterial	69 (50)	104 (61,5)	0,07
Hábito tabáquico	60 (43,4)	69 (40,8)	0,45
Hipercolesterolemia	81 (58,7)	106 (62,7)	0,47
Diabetes mellitus	39 (28,3)	59 (34,9)	0,21
Medicación al alta			
Aspirina	138 (100)	169 (100)	1
Clopidogrel	133 (96,4)	150 (88,7)	0,09
Betabloqueantes	123 (89,1)	150 (88,8)	0,91
IECA / ARA-II	94 (68,1)	123 (72,8)	0,37
Estatinas	138 (100)	169 (100)	1
Medicación antidiabética	39 (28,3)	59 (34,9)	0,21
Angiografía coronaria			
Arterias coronarias normales	0 (0)	15 (8,9)	<0,001
Lesión de 1 vaso coronario	85 (61,6)	65 (38,5)	
Lesión de 2 vasos coronarios	31 (22,5)	57 (33,7)	
Lesión de 3 vasos coronarios	22 (15,9)	32 (18,9)	
FEVI (%)	57 ± 10	59 ± 9	0,09
Analítica de sangre al ingreso			
Hemoglobina (mg/dl)	14,03 ± 1,69	14,79 ± 9,86	0,37
Hematocrito (%)	41,63 ± 4,79	41,51 ± 4,60	0,82
Leucocitos (10 ⁹ /l)	10,7 ± 3,9	9,6 ± 3	0,85
Neutrófilos (10 ⁹ /l)	7,0 ± 1,4	6,8 ± 1,1	0,9
Creatinina (mg/dl)	0,85 ± 0,28	0,91 ± 0,57	0,28
Troponina I (ng/ml)	54,17 ± 29,14	12,21 ± 9,58	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	178 [150-204]	171,5 [145-200,5]	0,86
Triglicéridos (mg/dl)	134,5 [104,7-158,2]	136,5 [111-200,2]	0,9
Proteína C reactiva (mg/dl)	7,9 [5-16,07]	8,6 [5-17,7]	0,27
Malondialdehído(nmol/ml)	2,235 [1,742-2,815]	2,230 [1,607-2,875]	0,44

IMC: índice de masa corporal. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Las variables meteorológicas, contaminantes en fase gas y partículas atmosféricas se muestran en la tabla 3. Los parámetros meteorológicos demostraron que en el grupo de SCACEST los pacientes estaban expuestos a mayor presión atmosférica frente al grupo de SCASEST. Cuando se compararon las concentraciones de los contaminantes en fase gas, con exposición para ambos grupos, se observó que los pacientes con SCACEST tenían menor exposición al dióxido de azufre. En cuanto a la exposición a las diferentes partículas atmosféricas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 3. Datos de los contaminantes en fase gas, partículas atmosféricas y variables meteorológicas, entre el día anterior y los 7 días previos al ingreso, para los dos grupos del estudio. Todos los valores se expresan con la concentración promedio.

	SCACEST (n=138)	SCASEST (n=169)	P
Variables meteorológicas			
Velocidad del viento (m/seg)	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,5	0,5
Temperatura (°C)	21,2 ± 2,6	21,7 ± 2,7	0,06
Humedad relativa (%)	60,2 ± 4	59,6 ± 5	0,3
Presión atmosférica (mBar)	999,6 ± 2,6	998,8 ± 2,7	0,008
Contaminantes en fase gas			
Dióxido de azufre (µg/m ³)	7,1 ± 2,1	7,6 ± 2,3	0,03
Dióxido de nitrógeno (µg/m ³)	4,7 ± 1,3	4,7 ± 1,2	0,8
Ozono (µg/m ³)	66,9 ± 7,5	66,5 ± 8	0,7
Partículas Atmosféricas			
PM-10 (µg/m ³)	17,6 ± 5,4	17 ± 5,6	0,3
PM-2,5 (µg/m ³)	8,6 ± 2	8,7 ± 2	0,9
Black carbon (µg/m ³)	855,8 ± 205,2	872,3 ± 196,7	0,4

PM: material particulado con diámetro aerodinámico < 10 µm (PM-10), < 2,5 µm (PM-2,5)

Los valores expresan media ± desviación estándar.

En un modelo multivariante (Tabla 4), la presión atmosférica (*Odds ratio*=1,12; IC del 95%, 1,03-1,23; $p=0,01$) fue el único predictor independiente de presentación de SCACEST.

Tabla 4. Predictores independientes de presentación de SCACEST

	OR	IC del 95%	P
Presión atmosférica ^{a,b}	1,12	1,03-1,23	0,012

^a Promedio de los últimos 7 días previos al ingreso.

^b Ajustado por la edad ($p=0,1$), género ($p=0,6$), temperatura ($p=0,6$) y dióxido de azufre ($p=0,5$).

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

5.2. Resultados a los 30 días de seguimiento:

Los pacientes fueron seguidos clínicamente durante 30 días y la aparición de eventos clínicos se registró en todos los pacientes. MACE (eventos adversos cardiovasculares mayores) se define como el resultado combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o la readmisión por angina inestable. Las características basales entre los grupos clasificados acorde a la presencia o ausencia de eventos se muestran en la Tabla 5. Ocho pacientes (2,6%) presentaron eventos adversos cardiovasculares mayores. Dentro de los pacientes que presentaron eventos, el 62% fueron varones. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, tipo de SCA, factores de riesgo cardiovascular, extensión de la enfermedad arterial coronaria, fracción de eyección de ventrículo izquierdo y la medicación al alta, excepto por el uso de los betabloqueantes, que fueron más frecuentes en pacientes sin eventos. En relación con los resultados bioquímicos, los niveles de MDA fueron mayores en los pacientes que desarrollaron MACE en comparación con los pacientes que no lo hicieron (Tabla 6).

Tabla 5. Clasificación de pacientes según la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 30 días

	Eventos (n=8)	Sin eventos (n=299)	P
Edad, años	64.7±10.4	63.6±12.1	0.8
Género (varones %)	5 (62.5)	229 (76.6)	0.4
Índice de masa corporal, kg/m ²	31.4±5.3	27.9±4.4	0.1
Accidente cerebrovascular, n (%)	0 (0)	13 (4.3)	0.5
Condiciones clínicas y revascularización			
SCACEST, n (%)	4 (50)	134 (44.8)	0.7
SCASEST, n (%)	4 (50)	165 (55.2)	0.7
Revascularización, (%)	5 (62.5)	253 (84.6)	0.12
Factores de riesgo cardiovasculares			
Hipertensión arterial, n (%)	7 (87.5)	166 (55.5)	0.14
Hábito tabáquico, n (%)	2 (33.3)	127 (42.5)	0.5
Hipercolesterolemia, n (%)	4 (50)	183 (61.2)	0.7
Diabetes mellitus, n (%)	5 (62.5)	93 (31.1)	0.12
Medicación			
Aspirina	8 (100)	299 (100)	1
Clopidogrel, n (%)	5 (62.5)	239 (79.9)	0.2
Betabloqueantes, n (%)	5 (62.5)	268 (89.6)	0.04
IECA/ARA-II, n (%)	8 (100)	209 (69.9)	0.11
Estatinas, n (%)	8 (100)	299 (100)	1
Medicación antidiabética, n (%)	5 (62.5)	93 (31.1)	0.11
Angiografía coronaria			0.8
Arterias coronarias normales	0 (0)	15 (5)	
Lesión de un vaso coronario	4 (50)	146 (48.8)	
Lesión de dos vasos coronarios	2 (25)	86 (28.8)	
Lesión de tres vasos coronarios	2 (25)	52 (17.4)	
FEVI (%)	56.4±9.3	57.2±10.2	0.8

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 6. Resultados bioquímicos en pacientes clasificados según la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 30 días

	Eventos (n=8)	Sin eventos (n=299)	P
Hemoglobina, mg/dL	13±2.2	14.5±7.5	0.12
Hematocrito, %	38.8±6	41.6±4.6	0.2
Leucocitos, 10 ⁹ /L	11.9±3.6	11±3.8	0.5
Neutrófilos, 10 ⁹ /L	7.2±1.5	7±1.3	0.7
Creatinina, mg/dL	1±0.5	0.88±0.46	0.5
Troponina I, ng/mL	57.2±34.2	30.4±31.8	0.12
NT-ProBNP, pg/mL	1680 [666-2280]	483 [169-1520]	0.055
Colesterol total, mg/dL	165.5 [133.25-180]	175.5 [147-202]	0.6
Triglicéridos, mg/dL	176.5 [90-237.8]	135 [107.25-173]	0.2
PCR-as, mg/L	8.85 [3.6-52.2]	8.3 [5-17]	0.7
MDA, nmol/ml	4.3 [2.1-5.4]	2.2 [1.7-2.8]	0.045

PCR: Proteína C Reactiva alta sensibilidad, MDA: Malondialdehído, NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

No hubo diferencias significativas (Tabla 7) con respecto a los gases contaminantes y la información meteorológica en la comparación de los pacientes con y sin eventos. Sin embargo, en las partículas atmosféricas, encontramos diferencias estadísticamente significativas en BC, con mayor exposición en pacientes con MACE en comparación con los pacientes sin eventos. El análisis multivariante mostró que BC (OR: CI 1.007, 95%: 1,002 a 1,011, P = 0,004) y malondialdehído sérico (OR: 4,25; IC del 95%: 1,99 a 9, P <0,001) fueron predictores significativos de MACE a los 30 días de seguimiento.

Tabla 7. Datos sobre la contaminación atmosférica en el aire ambiente y las variables meteorológicas entre el día anterior y los 7 días previos al ingreso en los pacientes clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 30 días

	Eventos (n=8)	Sin eventos (n=299)	P
Variables meteorológicas			
Velocidad del viento (m/s)	3±0.5	3.1±0.4	0.6
Temperatura (°C)	21±2.7	21.5±2.7	0.5
Humedad relativa (%)	59.9±2.8	59.9±4.6	0.9
Presión (mbar)	1000.75±3.15	999.1±2.7	0.2
Contaminantes gaseosos			
SO ₂ (µg/m ³)	7±1.7	7.4±2.3	0.5
NO ₂ (µg/m ³)	5±1.9	4.7±1.2	0.7
O ₃ (µg/m ³)	65.6±7.6	66.7±7.8	0.7
C ₆ H ₆ (µg/m ³)	0.25±0.46	0.19±0.54	0.7
C ₇ H ₈ (µg/m ³)	1±0.53	1±0.34	0.8
C ₈ H ₁₀ (µg/m ³)	0.25±0.46	0.24±0.44	0.9
Partículas atmosféricas			
PM-10 (µg/m ³)	19.25±5	17.2±5.5	0.3
PM-2.5 (µg/m ³)	9.75±2	8.7±2	0.2
Black Carbon (ng/m ³)	1077.1±253.3	859±196.1	0.045

C₆H₆, benceno; C₇H₈, tolueno; C₈H₁₀, xileno; NO₂, dióxido de nitrógeno; O₃: ozono; SO₂, dióxido de azufre. PM, material particulado con un diámetro aerodinámico [PM₁₀, PM_{2.5}].

5.3. Resultados a 360 días de seguimiento:

Los pacientes fueron seguidos clínicamente durante 360 días y la aparición de eventos clínicos se registró en todos los pacientes. Las características basales de los pacientes clasificados acorde a la presencia o ausencia de eventos durante los 360 días de seguimiento se muestran en la Tabla 8. Durante el seguimiento 21 pacientes (6,84%) presentaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, índice de masa corporal, tipo de SCA, factores de riesgo cardiovascular, medicamentos al alta, extensión de la enfermedad arterial coronaria, así como de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En relación con los resultados bioquímicos, los niveles de sVCAM-1 y sCD40 L fueron mayores en los pacientes que presentaron MACE, en comparación con los pacientes que no los presentaron. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR-as en los pacientes que presentaron MACE en comparación con los pacientes que no los presentaron (Tabla 9). No hubo diferencias significativas en cuanto a los contaminantes gaseosos y datos meteorológicos cuando se compararon los pacientes con y sin eventos. Sin embargo, en las partículas atmosféricas, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el BC, con mayor concentración en los pacientes que presentaron MACE en comparación con los pacientes que no los presentaron ($948,4 \pm 147,4$ vs $858,8 \pm 202,5$ mg/m³, $p = 0,01$) (Tabla 10). El análisis multivariado mostró que sCD40 L y sVCAM-1 fueron predictores independientes de MACE a 360 días de seguimiento (Tabla 11).

Tabla 8. Clasificación de pacientes según la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 360 días

	Eventos (n=21)	Sin eventos (n=286)	P
Edad, años	62.5±12.7	63.8±12	0.7
Género (varones %)	15 (71.4)	219 (76.6)	0.6
Índice de masa corporal, kg/m ²	28.2±5.4	28±4.4	0.8
Accidente cerebrovascular, n (%)	2 (9.5)	11 (3.8)	0.2
Condiciones clínicas y revascularización			
SCACEST, n (%)	8 (38.1)	130 (44.8)	0.5
SCASEST, n (%)	13 (61.9)	156 (45.5)	0.5
Revascularización, (%)	20 (95.2)	238 (83.2)	0.2
Factores de riesgo cardiovasculares			
Hipertensión arterial, n (%)	14 (66.7)	159 (55.6)	0.3
Hábito tabáquico, n (%)	7 (33.3)	122 (42.7)	0.4
Hipercolesterolemia, n (%)	13 (61.9)	174 (60.8)	0.9
Diabetes mellitus, n (%)	10 (47.6)	88 (30.8)	0.1
Medicación			
Aspirina	21 (100)	286 (100)	1
Clopidogrel, n (%)	20 (95.2)	224 (78.3)	0.09
Betabloqueantes, n (%)	18 (85.7)	255 (89.2)	0.7
IECA/ARA-II, n (%)	17 (81)	200 (69.9)	0.3
Estatinas, n (%)	21 (100)	286 (100)	1
Medicación antidiabética, n (%)	10 (47.6)	88 (30.8)	0.1
Angiografía coronaria			
Arterias coronarias normales	0 (0)	15 (5.2)	0.6
Lesión de un vaso coronario	9 (42.9)	141 (49.3)	
Lesión de dos vasos coronarios	8 (38.1)	80 (28)	
Lesión de tres vasos coronarios	4 (19)	50 (17.5)	
FEVI (%)	58.4±11	57.1±10	0.7

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 9. Resultados bioquímicos en pacientes clasificados según la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 360 días

	Eventos (n=21)	Sin eventos (n=286)	P
Hemoglobina, mg/dL	14.1±2.2	14.5±7.6	0.16
Hematocrito, %	40.7±3.8	41.6±4.7	0.3
Leucocitos, 10 ⁹ /L	10.7±3.5	11±3.8	0.73
Neutrófilos, 10 ⁹ /L	6.9±1.1	7±1.3	0.47
Creatinina, mg/dL	0.86±0.2	0.88±0.47	0.72
Troponina I, ng/mL	22.5±27.4	31.7±32.3	0.16
Colesterol total, mg/dL	180.7±32	176±41	0.56
Triglicéridos, mg/dL	185.6±92.3	153.3±86.1	0.2
PCR-as, mg/L	8.6 [5-18.6]	8.3 [5-17.1]	0.89
sVCAM-1 (pg/mL)	735.7 [496.7-875]	389.4 [163-664.8]	<0.001
sCD40L (mg/L)	6.4 [3.4-7.7]	2.7 [1.4-6.1]	0.009

Tabla 10. Datos sobre la contaminación atmosférica en el aire ambiente y las variables meteorológicas entre el día anterior y los 7 días previos al ingreso en los pacientes clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de eventos durante el periodo de seguimiento de 360 días

	Eventos (n=21)	Sin eventos (n=286)	P
Variables meteorológicas			
Velocidad del viento (m/s)	3±0.5	3.1±0.4	0.2
Temperatura (°C)	22.2±2.4	21.4±2.7	0.2
Humedad relativa (%)	59.6±4.4	59.9±4.6	0.8
Presión (mbar)	998.8±2.5	999.2±2.7	0.6
Contaminantes gaseosos			
SO ₂ (µg/m ³)	8±1.7	7.3±2.3	0.1
NO ₂ (µg/m ³)	5±1	4.7±1.3	0.2
O ₃ (µg/m ³)	65.6±8.3	66.7±7.8	0.6
C ₆ H ₆ (µg/m ³)	0.15±0.49	0.19±0.54	0.7
C ₇ H ₈ (µg/m ³)	1.15±0.36	1±0.34	0.2
C ₈ H ₁₀ (µg/m ³)	0.3±0.47	0.24±0.44	0.6
Partículas atmosféricas			
PM-10 (µg/m ³)	17.25±4.3	17.28±5.6	0.9
PM-2.5 (µg/m ³)	8.4±1.5	8.7±2	0.4
Black Carbon (ng/m ³)	948.4±147.4	858.8±202.5	0.017

C₆H₆, benceno; C₇H₈, tolueno; C₈H₁₀, xileno; NO₂, dióxido de nitrógeno; O₃, ozono; SO₂, dióxido de azufre. PM, material particulado con un diámetro aerodinámico [PM₁₀, PM_{2.5}].

Tabla 11. Predictores multivariados de MACE a 360 días de seguimiento

	OR†	P	IC del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
sCD40L	6.67	0.003	1.92	23.1
sVCAM-1	4.65	0.007	1.53	14.2

Ajustado por edad, sexo y BC (p > 0.05). † Calculamos el OR utilizando como punto de corte la mediana de las concentraciones de BC, sCD40L y sVCAM-1.

6. DISCUSIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos respaldan la existencia de una asociación entre la exposición a la contaminación atmosférica y los efectos nocivos para la salud que dan lugar a un aumento de la morbi-mortalidad global. Se relacionan, sobre todo, con un incremento de los eventos isquémicos cardiovasculares y con aumento de la aterosclerosis (estudio APHEA en Europa, NMMAPS en Estados Unidos, Air & Santé en Francia, MISA en Italia, así como el estudio EMECAS en España, entre otros). La importancia de estas asociaciones es tal que, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció, en 2014, a la contaminación atmosférica como el mayor factor de riesgo ambiental para la salud a nivel mundial, siendo además un importante factor modificable [Sunyer, 2002; Newby et al, 2015; Brook et al, 2010; Sun et al, 2010; Katsouyanni et al, 1997; Samet et al, 2000; Eilstein et al, 2004; Biggeri et al, 2004; Ballester et al, 1999].

El SCA constituye una de las formas más severas de presentación de los eventos cardiovasculares. Este es el primer estudio, que analiza la relación existente entre las condiciones meteorológicas y los ingresos hospitalarios por SCA con y sin elevación del segmento ST, llevado a cabo en España.

Asociación entre los parámetros meteorológicos y el ingreso hospitalario en pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST:

Los resultados de este estudio indican que los pacientes con SCACEST han estado expuestos a valores más altos de presiones atmosféricas los días previos.

Las consecuencias de la presión atmosférica sobre las enfermedades cardiovasculares se han estudiado en distintos países europeos con resultados contradictorios. Algunos estudios no encontraron ninguna relación entre la presión atmosférica y la incidencia del infarto agudo de miocardio [Abrignami et al, 2009; Wijnbergen et al 2012; Verberkmoes et al, 2012], mientras que en otros si [Goerre et al, 2007; Danet et al, 1999].

Un estudio prospectivo en el que durante 10 años se siguió a 257.000 hombres entre 25 y 64 años, detectó una relación en forma de V entre la presión atmosférica y la tasa de episodios coronarios, con la mínima tasa cuando la presión atmosférica era de 1.016 milibares, aproximadamente el punto de separación entre las altas y bajas presiones. Este estudio se llevó a cabo en la ciudad francesa de Lille, donde a lo largo de los 10 años que duró, la presión atmosférica máxima registrada fue de 1.044 milibares, la mínima 991 milibares y la media en torno a los 1.017. En concreto, un aumento de 10 milibares por encima de 1.016 se asociaba a un 11% de incremento en la tasa de episodios coronarios totales, un 18% en las muertes coronarias, un 7% en la incidencia de infarto y un 30% en la tasa de recidivas. Con una disminución de 10 milibares por debajo de los 1.016 estos incrementos eran del 12%, 13%, 8% y 30%, respectivamente [Danet et al, 1999]. En nuestro estudio se observa que por cada 1

milibar de aumento de la presión atmosférica, aumenta el riesgo de ingreso por SCACEST frente al SCASEST un 12%.

Las diferencias en el clima, orografía y metodología de análisis de los datos deben ser consideradas al comparar nuestros resultados, con los obtenidos en Lille (Francia). En primer lugar, nuestro estudio fue realizado en Tenerife, ubicado en la región subtropical y sometido a las altas presiones casi de forma permanente por el anticiclón de las Azores. Por el contrario, Lille está sometida a una mayor variabilidad en la presión atmosférica debido a causas meteorológicas, principalmente a la concatenación entre el paso de las borrascas y la influencia de sistemas de altas presiones, típicas de las latitudes medias. Por ello, la amplitud de la variabilidad de los estudios son diferentes: 28 mbar en nuestro estudio y 53 mbar en el estudio de Lille [Danet et al, 1999]. En segundo lugar, en poblaciones como la nuestra, la orografía es abrupta, con una mayor variabilidad temporal de la presión atmosférica que en regiones con orografía más plana, como la ciudad de Lille. Y por último, en nuestro estudio se usaron los promedios de la presión durante los 7 días previos al ingreso, mientras que en el estudio de Danet et al. utilizaron datos diarios registrados durante un período de 10 años [Danet et al, 1999].

Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos del SCASEST y SCACEST pueden ser superponibles. En ambos se produce una rotura, fisura o erosión de la placa, con superposición de un trombo, que en el caso del SCACEST es oclusivo y en el SCASEST es un trombo no ocluyente o intermitente oclusivo [Barrabés et al, 2015].

Los resultados de nuestro estudio son generadores de hipótesis y, por tanto, diferencias tan pequeñas de la presión atmosférica pueden, al menos en

parte, tener consecuencias clínicas a través del concepto de presión dinámica extra arterial. Este concepto fue definido como una presión proporcional a la atmosférica y contraria a la presión transmural. El aumento en la presión dinámica extra arterial dificulta esa capacidad de dilatación arterial, provocando una disminución en su luz y, por consiguiente, favoreciendo los fenómenos aterogénicos ocluyentes que provocan el SCACEST [Saul 1999].

La originalidad de este trabajo radica en 2 aspectos: a) Es el primer estudio en nuestro país que analiza de forma prospectiva el efecto de la presión atmosférica en pacientes que ingresan por patología isquémica coronaria aguda y; b) En los pacientes que sufre SCA, la presión atmosférica incrementada la semana previa al ingreso es una variable predictora de presentación del SCACEST.

Recientemente en nuestro país, concretamente en la comunidad de Galicia, mediante un estudio retrospectivo los autores demostraron que la incidencia del infarto agudo de miocardio se asociaba con la presión atmosférica [Fernández-García et al, 2014]. Por lo tanto, la diferencia con nuestro estudio radica en los 2 aspectos anteriormente comentados [Domínguez-Rodríguez et al, 2015].

Determinar la influencia de las variaciones de la presión atmosférica sobre los aspectos fisiopatológicos del SCA podría ayudar a comprender mejor la relación causa-efecto e identificar a los pacientes de riesgo, diseñando estrategias preventivas individualizadas. En este sentido, la mejor medida preventiva es la educación del paciente en cuanto a tener información sobre las condiciones meteorológicas en la región donde reside [Brook et al, 2010]. Así, los pacientes de riesgo han de conocer que los cambios bruscos de la presión atmosférica se

pueden producir por cambios en las condiciones meteorológicas de un día a otro, o por cambios en la altitud, especialmente en lugar de orografía abrupta, pues la presión disminuye con la altura.

Las variables meteorológicas no son siempre independientes, sino que pueden estar interrelacionadas entre ellas, por lo que parece razonable pensar que la presión ambiental, la humedad y otros factores pueden contribuir a las variaciones en la incidencia del SCA y justificar la heterogeneidad de los resultados disponibles en los estudios publicados [Ravljén et al, 2014].

Los niveles de exposición a la contaminación atmosférica es un factor pronóstico independiente en términos de mortalidad global y cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular a los 30 días:

Uno de los hallazgos importantes del presente estudio es que en los pacientes ingresados en el hospital por SCA, la concentración promedio de BC, desde los 7 días previos hasta el día previo al ingreso, y los niveles de MDA al ingreso están asociados con MACE a los 30 días de seguimiento. Este estudio es uno de los pocos estudios con el objetivo de evaluar la relación entre el BC y MACE a los 30 días tras sufrir un SCA. El BC es una partícula relacionada con el tráfico, y nuestro hallazgo en relación entre el BC y los MACE, si además es confirmado en otros estudios puede tener importantes implicaciones clínicas debido a la exposición generalizada a las emisiones del tráfico en toda la población. A este respecto, Sorensen et al (2003) en una población sana de 50 estudiantes y utilizando, en cada uno de los individuos mochilas muestreadoras

(dosificación personalizada de cada individuo), no encontró relación entre las concentraciones de BC y los niveles de MDA [Sorensen et al, 2003].

Aunque varias de las estimaciones pueden ser imprecisas debido al tamaño limitado de la muestra, la tendencia general de las estimaciones fueron positivas, comparando los hallazgos epidemiológicos recientes en otras poblaciones. El BC está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir un IAM [Zanobetti and Schwartz, 2006]. Un estudio demostró que un aumento de 1-SD en la concentración de BC se asoció con un aumento de 1,5 mmHg en la presión arterial sistólica y un aumento de 0,9 mmHg en la presión arterial diastólica [Mordukhovich et al, 2009]. Otros estudios sugieren que la asociación entre el BC y los mecanismos inflamatorios pueden explicar el incremento del riesgo de la contaminación ambiental asociada a eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos [Zanobetti and Schwartz, 2001; O'Neill et al, 2007]. Otros estudios han demostrado que la exposición al BC altera la función autonómica, particularmente en pacientes de alto riesgo [Zanobetti et al, 2009; Zanobetti et al, 2010].

Existen varios mecanismos por los cuales el PM puede incrementar el riesgo de isquemia en pacientes vulnerables con EAC, como la disminución de la oxigenación a nivel del miocardio en relación con la vasoconstricción o formación transitoria de trombos, posiblemente como resultado de la inflamación local o sistémica, estrés oxidativo, disfunción endotelial, y/o disfunción autonómica [Newby et al, 2015].

Algunos mecanismos han sido considerados para explicar la relación entre las concentraciones elevadas de BC y el incremento de MACE a los 30 días en

pacientes con SCA. Estudios in vitro proporcionan evidencia de que la exposición a partículas nanométricas de BC, activa las células endoteliales y genera estrés oxidativo, que se asocia con la disfunción vasomotora [Vesterdal et al, 2012].

En nuestro estudio, los altos niveles de MDA también fueron predictores de MACE a los 30 días. Esta asociación siguió siendo significativa incluso después de ajustar por covariables clínicamente relevantes.

La exposición a los contaminantes emitidos por tráfico rodado, que representa una compleja combinación de exposición a contaminantes locales, añade independientemente al riesgo incurrido por la contaminación regional de fondo. La población susceptible como los individuos con EAC deberían ser considerados al establecer políticas y regulaciones nacionales para controlar los niveles de contaminación ambiental [Newby et al, 2015].

Los niveles de exposición a la contaminación atmosférica es un factor pronóstico independiente en términos de mortalidad global y cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular a los 360 días:

Dentro de los hallazgos de nuestro estudio, se demostró que en pacientes ingresados en el hospital por SCA, las concentraciones promedio de la contaminación atmosférica, desde los 7 días previos hasta el día previo al ingreso, no se asociaron con inflamación sistémica ni con datos de trombogenicidad en pacientes que desarrollaron MACE en comparación con los pacientes que no lo desarrollaron en 360 días de seguimiento.

La PCR-as es un reactante de fase aguda, que se ha demostrado en múltiples estudios de cohortes, ser un biomarcador fiable de la inflamación sistémica subyacente y un predictor de futuros MACE [Kaptoge et al, 2010]. En el presente estudio, no se encontró una asociación significativa entre la PCR-as y MACE a los 360 días de seguimiento, probablemente debido al número relativamente pequeño de pacientes incluidos. Sólo unos pocos estudios epidemiológicos han evaluado previamente asociaciones entre la exposición a largo plazo a la contaminación ambiental y la PCR-as. En un estudio transversal realizado en una muestra representativa de la población Inglesa [Forbes et al, 2009], no se observó asociación entre PCR-as y PM_{10} . En un estudio Alemán, que hizo uso de los modelos de cohortes y de dispersión del Heinz Nixdorf Recall Study, $PM_{2,5}$ se encontró asociado con PCR-as en los hombres pero no en las mujeres [Hoffman et al, 2009]. Asimismo, en los análisis combinados, los marcadores de inflamación no se asociaron con $PM_{2,5}$ o PM_{10} [Lanki et al, 2015].

La asociación a corto plazo entre la exposición al PM y la mortalidad cardiovascular sugieren un efecto rápidamente inducible a través de una vía como la de la trombogenicidad [Newby et al, 2015]. Anteriormente, se había demostrado una rápida activación de las plaquetas en pacientes diabéticos expuestos brevemente al PM_{10} , que sugiere que la inhalación de los contaminantes ambientales, activa la hemostasia primaria en aquellos pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular, incluyendo aquellos que presentan placas ateroscleróticas [Jacobs et al, 2010]. Además, la activación plaquetaria por translocación de PM ultra fino, las plaquetas también se sensibilizan mediante mediadores liberados en la circulación como resultado de la inflamación pulmonar inducida por PM [Nemmar et al, 2003].

En nuestro estudio, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el sCD40 L y MACE a los 360 días de seguimiento en pacientes que sufrieron SCA. Sin embargo, en el presente estudio el sCD40 L no se asoció con los contaminantes ambientales estudiados, incluso después de ajustar por covariables relevantes. Un estudio transversal previo, realizado en una muestra representativa de la población de Estados Unidos, tenía datos sobre el fibrinógeno, pero no con la PCR [Schwartz, 2001]. Tanto el dióxido de nitrógeno como el PM₁₀, se han asociado con los niveles de fibrinógeno, así como con el recuento de plaquetas. Por el contrario, en 3 estudios transversales en población Inglesa en 1994, 1998 y 2003, demostraron que el fibrinógeno no se asoció con la contaminación atmosférica [Forbes et al, 2009]. Del mismo modo, en un estudio transversal realizado en Estocolmo, en adultos (45 a 70 años), no hubo asociación entre el PM y la trombogenicidad [Panasevich et al, 2009]. Recientemente, se ha demostrado, en un total de seis cohortes de adultos del Centro y Norte de Europa que la trombogenicidad no se asoció con la contaminación atmosférica [Lanki et al, 2015].

Estudios observacionales sugieren que la exposición a la contaminación ambiental puede exacerbar la isquemia miocárdica y provocar un IAM [Mills et al, 2009]. Varios de estos efectos pueden ser mediados a través de efectos directos o indirectos sobre la vasculatura sistémica [Newby et al, 2015]. El PM es considerado como el mediador primario de la disfunción vascular sistémica, con los estudios experimentales que sugieren que la disminución del estrés oxidativo y de la biodisponibilidad del óxido nítrico pueden ser mecanismos claves [Langrish et al, 2013]. La mayoría de los estudios han abordado los efectos a corto plazo de la exposición a la contaminación atmosférica a través de

exposiciones controladas. Sin embargo, observaciones recientes de un estudio sugieren que la exposición a largo plazo al PM_{2,5} incluso a bajas concentraciones se asocia con disfunción endotelial persistente [Krishnan et al, 2012]. En nuestro estudio, las concentraciones de contaminación atmosférica por PM no se asoció con disfunción endotelial, ni con MACE a los 360 días de seguimiento en pacientes con SCA.

7. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES

- 1) Un problema inherente a este tipo de estudios sobre los efectos de la contaminación atmosférica es el relacionado con la incertidumbre en lo relativo a la representatividad del grado de exposición a los contaminantes medidos en una determinada ubicación; incertidumbre en cuanto a las diferencias entre lo medido por las estaciones de medición de contaminantes y la exposición real de cada una de las personas de una población. A pesar de esta limitación inherente a este tipo de estudios [Brook et al, 2010; Rodríguez et al, 2007], nuestra propuesta puede permitir poner a prueba la hipótesis del papel pronóstico de la exposición de las partículas atmosféricas sobre la morbi-mortalidad en el SCA a nivel poblacional. Más aún cuando los resultados de nuestro estudio apuntan al BC como contaminante especialmente relevante. En función de sus fuentes, sumideros y sensibilidad a las condiciones meteorológicas, cada contaminante atmosférico presenta mayor o menor variabilidad espacial. En el caso específico del BC, estudios realizados en Tenerife [Lanzaco et al, 2013] y en otras regiones y otras ciudades y regiones europeas [Reche et al, 2011; Milford et al, 2015] han demostrado que las concentraciones de este contaminante, medidas (a decenas de kilómetros) en una determinada región, tienden a estar muy correlacionadas, debido a que básicamente dependen de los ciclos diarios del tráfico rodado (con máximos por la mañana y la tarde) y de los ciclos diarios del viento (por

ejemplo, desarrollo diurno de brisas). Las concentraciones del BC en toda una región tienen a correlacionar con el cociente “intensidad del tráfico rodado/velocidad del viento” [Rodríguez et al, 2008; Fernández Camacho et al, 2010], y, puesto que la intensidad del tráfico rodado tiende a experimentar pocas variaciones (salvo las observadas entre días laborables y fines de semana), el BC está generalmente anti-correlacionado con la velocidad del viento. Por ello, las variaciones día a día en las concentraciones de BC en una determinada región tienden a estar correlacionadas y moduladas por la velocidad del viento a escala regional.

- 2) Diversos estudios poblacionales, han analizado la influencia de los parámetros meteorológicos sobre la incidencia de SCA. En todos estos trabajos el análisis se realiza a nivel poblacional, al contrario que nuestro trabajo, que analiza únicamente los ingresos hospitalarios por SCA.
- 3) El clima de una región depende de numerosos factores, como la latitud, el relieve y el entorno geográfico, entre muchos otros. Nuestra región está situada entre 28 y 29° N del Ecuador y, por tanto, próxima al trópico de Cáncer que, debido a las influencias de los vientos alisios y la temperatura del océano, se caracteriza por una uniformidad en la temperatura del ambiente a lo largo del año. Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio deberían verificarse con los que pudieran obtenerse en otras áreas geográficas con climatología diferente a las analizadas en este estudio.
- 4) En el presente estudio se ha realizado un análisis *post-hoc* de la presión atmosférica en relación con el tipo de SCA, con la posibilidad de un hallazgo debido al azar.

- 5) Nosotros no realizamos análisis de series temporales para examinar la relación a corto plazo entre las variaciones de PM y SCA. Esto se debió a que las variaciones diarias de los contaminantes durante los 7 días previos al ingreso fueron lo suficientemente pequeños como para permitirnos excluir el análisis de series de tiempo. Creemos que los resultados de nuestro estudio son la generación de hipótesis y deben interpretarse con cautela, ya que la tasa de MACE y el tamaño de la muestra son bajos.
- 6) Estudios previos, han demostrado que las partículas PM_{10} y $PM_{2,5}$ en la región de estudio (Canarias) están mayoritariamente constituidas de sal marina y polvo desértico transportado desde el Sáhara en episodios de calima [Viana et al, 2002; Rodríguez et al, 2010; 2011], y por ello, para evaluar el impacto en la calidad del aire de las fuentes emisoras de contaminantes en los ambientes urbanos de este tipo de regiones subtropicales los autores del estudio recomendaron utilizar el BC y las partículas ultrafinas como indicadores del grado de contaminación del aire ambiente por partículas en suspensión [González et al, 2011; González and Rodríguez, 2013]. Este podría ser uno de los motivos por los que en este estudio no se observan asociaciones entre determinadas afecciones cardiovasculares y el PM, como sí se observan en otros estudios, realizados mayoritariamente en Europa y Norte América, donde el PM_{10} y $PM_{2,5}$ están mayoritariamente constituidos por compuestos derivados de fuentes de combustión. El hecho de que este estudio se haya realizado en una región con bajos niveles de carga contaminantes en el PM_{10} y $PM_{2,5}$ ha permitido evaluar cuales pueden ser los efectos de la exposición al BC sin influencia importante del PM_{10} y $PM_{2,5}$ derivado de fuentes de

combustión. Los resultados de este estudio pueden ser extrapolables a muchas otras regiones ubicadas en zonas subtropicales, en las que se dan emisiones de contaminantes urbanos incluidos el BC y las partículas ultrafinas, y en las que el PM_{10} y $PM_{2,5}$ están afectadas por las emisiones de polvo desértico.

8. CONCLUSIONES

- 1) En los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo, aumentos en la presión atmosférica durante la semana previa al evento, incrementa el riesgo de que dicho SCA sea con elevación del segmento ST.
- 2) En pacientes con SCA, la exposición a concentraciones elevadas de BC y los niveles de marcadores de estrés oxidativo se asocian de forma independiente con MACE a los 30 días.
- 3) En pacientes con SCA, que desarrollaron MACE a 360 días de seguimiento, mostraron mayor exposición al BC en el momento del ingreso.
- 4) En pacientes con SCA los marcadores de activación endotelial y de coagulación, pero no la exposición al BC, se asociaron con MACE a 1 año de seguimiento.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Araujo J A, and Nel A E, Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Particle and fibre toxicology* 2009;6:24.
- Abrignani MG, Corrao S, Biondo GB, Renda N, Braschi A, Novo G, et al. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. *Int J Cardiol.* 2009;137:123-9.
- Baena JM, Del Val JL, Tomás J, Martínez JL, Martín R, González I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:367-73.
- Ballester F. Meteorología y Salud. Relación entre la temperatura ambiental y la mortalidad. *Rev Esp Salud Pub* 1996; 70:251-259.
- Ballester F, Sáez M, Alonso E, Taracido M, Ordóñez JM, Aguinaga I et al. El proyecto EMECAM: Estudio multicéntrico español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. *Rev Esp Salud Pública.* 1999;73:165-75.
- Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nabal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98-106.
- Bermúdez VJ, Bracho V, Bermúdez F, Medina M, Núñez M, Amell A, Cano C. Comportamiento del malondialdehído y el óxido nítrico séricos en pacientes con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 502-506.

- Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Cardiovascular disease in Spain today. From risk factors to morbidity. *Rev Esp Cardiol.* 2008;8:2E-9E.
- Biggeri A, BelliniP, Terracini B. [Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution-MISA 1996-2002]. *Epidemiol Prev.* 2004;28 (4-5 Suppl):4-100.
- Blankenberg S, Rupprecht H, Bickel B, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J. Circulating Cell Adhesion Molecules and Death in Patients With Coronary Artery Disease . *Circulation.* 2001;104:1336- 1342.
- Bond, T.C., Doherty, S.J., Fahey, D.W., Forster, P.M., Berntsen, T., DeAngelo, B.J., Flanner, M.G., Ghan, S., Kärcher, B., Koch, D., Kinne, S., Kondo, Y., Quinn, P.K., Sarofim, M.C., Schultz, M.G., Schulz, M., Venkataraman, C., Zhang, H., Zhang, S., Bellouin, N., Guttikunda, S.K., Hopke, P.K., Jacobson, M.Z., Kaiser, J.W., Klimont, Z., Lohmann, U., Schwarz, J.P., Shindell, D., Storelvmo, T., Warren, S.G., Zender, C.S., 2013. Bounding the role of black carbon in the climate system: A scientific assessment. *J. Geophys. Res. Atmos.* 118, 5380–5552. doi:10.1002/jgrd.50171.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I; Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109:2655–2671.

- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331-2378.
- Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002;360:1233-42.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, Dónofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.
- Centro de prensa de La Organización Mundial de la Salud (OMS). 7 millones de muertes cada año debidas a la contaminación atmosférica. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/es/>. 25 de marzo 2014.
- Danet S, Richard F, Montaye M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marécaux N, Amouyel P. Unhealthy Effects of Atmospheric Temperature and Pressure on the Occurrence of Myocardial Infarction and Coronary Deaths. A 10-Year Survey: The Lille-World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). *Circulation*. 1999;100:e1-e7.
- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Afonso J, Rodriguez S, Juarez-Prera RA, Arroyo-Ucar E, Jimenez-Sosa A, Gonzalez Y, Abreu-Gonzalez P. Estudio comparativo de las partículas en aire ambiente en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:661-666.
- Domínguez-Rodríguez A, Juárez-Prera RA, Rodríguez S, Abreu-González P, Avanzas P. Influencia de las condiciones meteorológicas en el ingreso

hospitalario en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST: resultados del estudio AIRACOS. *Med Intensiva* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.04.007>.

- Eilstein D, Declercq C, Prouvost H, Pascal L, Nunes C, Filleul L, et al. [The impact of air pollution on health. The "Programme de Surveillance Air et Santé 9 villes" (Air and Health surveillance program in 9 cities)]. *Presse Med.* 2004;33:1323-7.
- Fernández-Camacho R, Rodríguez S, De La Rosa J, Sánchez de la Campa AM, Viana M, Alastuey A, Querol X. Ultrafine particle formation in the inland sea breeze airflow in Southwest Europe. *Atmos. Chem. Phys.* 2010; 10(19), 9615-9630.
- Fernández-García JM, Díaz OD, Taboada JJ, Fernández J, Sánchez-Santos L. Influencia del clima en el infarto de miocardio en Galicia. *Med Clin (Barc).* 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.020>.
- Forbes LJ, Patel MD, Rudnicka AR, Cook DG, Bush T, Stedman JR, Whincup PH, Strachan DP, Anderson RH. Chronic exposure to outdoor air pollution and markers of systemic inflammation. *Epidemiology.* 2009;20:245-53.
- Goerre S, Egli C, Gerber S, Defila C, Minder C, Richner H, et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118:36-40.
- González Y, Rodríguez S. A comparative study on the ultrafine particle episodes induced by vehicle exhaust, a crude oil refinery and ship emissions. *Atmospheric Research*, 2013. 120–121, 43–54.

- González, Y., Rodríguez, S., Guerra, J. C., Trujillo, J. L., García, R. Ultrafine particles pollution in urban coastal air due to ship emissions. *Atmos Environ*, 45(2011),4907-4914, doi: 10.1016/j.atmosenv.2011.06.002.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C, Van Den Brand M, Boersma E, Zeiher A, Simoons M. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-1111.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, *et al.* Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
- Hoffmann B, Moebus S, Dragano N, Stang A, Möhlenkamp S, Schmermund A, Memmesheimer M, Bröcker-Preuss M, Mann K, Erbel R, Jöckel KH. Chronic residential exposure to particulate matter air pollution and systemic inflammatory markers. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1302-8.
- Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, Gantt DS, Dehmer GJ. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96:45-51.
- Hulok A, Sciborski K, Marczak J, Bankowski T, Poreba R, Negrusz-Kawecka M. Soluble Cell Adhesion Molecules –Does Estimating sVCAM-1 and xICAM-1 Contration Provide Additional Information About Cardiovascular Risk in Patients with Coronary Artery Disease? *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 5, 735-741.
- Janssen N, Gerlofs-Nijland M, Lanki T, Salonen RO, Cassee F, Hoek G, Fischer P, Brunekreef B, Krzyzanowski M. Health effects of black

carbón. The WHO European Centre for Environment and Health, Bonn, WHO Regional Office for Europe, coordinated the development of this publication. 2012.

- Jacobs L, Emmerechts J, Mathieu C, Hoylaerts MF, Fierens F, Hoet PH, Nemery B, Nawrot TS. Air pollution related prothrombotic changes in persons with diabetes. *Environ Health Perspect.* 2010;118:191-6.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-40.
- Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach. BMJ.* 1997;314:1658-63.
- Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopoli Y, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology.* 2001;12:521-31.
- Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, O'Neill MS, Herrington DM, Polak JF, Kaufman JD. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2158-66.

- Kunst AE and Groenhouf F. The association between two windchill indices and daily mortality variation in The Netherlands. *Am J Public Health* 1994 Nov; 84 (11):1738-42.
- Künzli N, Jerret M, García-Esteban R, Basagaña X, Beckermann B, et al. (2010) Ambient Air pollution and the Progression of Atherosclerosis in Adults. *PLoS ONE* 5(2): e9096. doi:10.1371/journal.pone.0009096
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
- Langrish JP, Unosson J, Bosson J, Barath S, Muala A, Blackwell S, Söderberg S, Pourazar J, Megson IL, Treweek A, Sandström T, Newby DE, Blomberg A, Mills NL. Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004309.
- Lanki T, Hampel R, Tiittanen P, Andrich S, Beelen R, Brunekreef B, Dratva J, De Faire U, Fuks KB, Hoffman B, Imboden M, Jousilahti P, Koenig W, Mahabadi AA, Künzli N, Pedersen NL, Penell J, Pershagen G, Probst-Hensch NM, Schaffner E, Schindler C, Sugiri D, Swart WJ, Tsai MY, Turunen AW, Weinmayr G, Wolf K, Yli-Tuomi T, Peters A. Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*. 2015 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408224>.
- Lanzaco, B., 2013. Contribución de fuentes de partículas ultrafinas y carbono negro en Santa Cruz de Tenerife. Estudiante: Bethania Lanzaco.

Universidad Nacional de Córdoba (Argentina). Practicando Profesional de Licenciatura en Química. Febrero 2013. Director: Sergio Rodríguez.

- Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Goffil V, Cordero G, Hernández A, Hernández P, Ballester J. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:137-44.
- Marchant B, Ranjadayalan K, Stevenson R, Wilkinson P, Timmis AD. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Br Heart J*. 1993; 69: 385–387.
- Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
- Milford, C., Fernández-Camacho, R., Sánchez de la Campa, A. M., Rodríguez, S., Castell, N., Marrero, C., Bustos, J. J., de la Rosa, J., Stein, A.F.. Black Carbon aerosol measurements and simulation in two cities in south-west Spain. *Atmos Environ*, submitted. 2015.
- Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, Sandström T, Blomberg A, Newby DE. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:36-44.
- Morabito M, Modesti PA, Cecchi L, Crisci A, Orlandini S, Maracchi G, Gensini GF. Relationship between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach. *Int J Cardiol*. 2005; 105: 288–293.

- Mordukhovich I, Wilker E, Suh H, et al. Black carbon exposure, oxidative stress genes, and blood pressure in a repeated-measures study. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1767-1772.
- Nemmar A, Hoet PH, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation.* 2003;107:1202-8.
- Newby D E, Mannucci P M, Tell G, Baccarelli A, Brook R, Donaldson K, Forastiere G, Franchini M, Franco O, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts M, Künzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli M, Rajagopalan S and Storey R. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015;36:83-93.
- Ohkawa, H, Ohishi, N, Yagi, K. Assay of lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979;95:351-358.
- O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility. *Occup Environ Med.* 2007;64:373-379.
- Panasevich S, Leander K, Rosenlund M, Ljungman P, Bellander T, de Faire U, Pershagen G, Nyberg F. Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. *Occup Environ Med.* 2009;66:747-53.
- Persinger, M.A., 1980: *The Weather Matrix and Human Behavior*, New York: Praeger, 327 pp.
- Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006;56:709 – 742.

- Postadzhiyan A S, Tzontcheva A V, Kehayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. Clin Biochem 2008; 41: 126-133.
- Querol, X. A. Alastuey, M.M. Viana, S. Rodriguez, B. Artiñano, P. Salvador, S. Garcia do Santos, R. Fernandez Patier, C.R. Ruiz, J. de la Rosa, A. Sanchez de la Campa, M. Menendez, J.I. Gil. Speciation and origin of PM10 and PM2.5 in Spain. Journal of Aerosol Science, 35, 1151-1172, 2004.
- Ravljien M, Bilban M, Kajfež-Bogataj L, Hovelja T, Vavpotič D. Influence of daily individual meteorological parameters on the incidence of acute coronary syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2014;11:11616-26.
- Reche C, Querol X, Alastuey A, Viana M, Pey J, Moreno T, Rodríguez S, González Y, Fernández-Camacho R, de La Rosa J, Dall'Osto M, Prévôt ASH, Hueglin C, Harrison RM, Quincey P. New considerations for PM. Black Carbon and particle number concentration for air quality monitoring across different European cities. Atmospheric Chemistry and Physics 11 (13), 6207-6227, 2011.
- Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. Circulation. 2003;107:363-369.
- Rodríguez S, Cuevas E. The contributions of “minimum primary emissions” and “new particle formation enhancements” to the particle number concentration in urban air. Journal of Aerosol Science. 2007;38 (12), 1207-1219.

- Rodríguez S., Cuevas E., González Y., Ramos R., Romero P. M., Pérez N., Querol X., Alastuey A. Influence of sea breeze circulation and road traffic emissions on the relationship between particle number, black carbon, PM₁, PM_{2,5} and PM_{2,5-10} concentrations in a coastal city. *Atmos Environ*, 2008;42, 6523-6534.
- Rodríguez S, Van Dingenen R, Putaud JP, Dell'Acqua A, Pey J, Querol X, Alastuey A, Chenery S, Ho KF, Harrison R, Tardivo R, Scarnato B, and Gemelli V: A study on the relationship between mass concentrations, chemistry and number size distribution of urban fine aerosols in Milan, Barcelona and London, *Atmos. Chem. Phys.*, 2007;7, 2217-2232.
- Rodríguez S, Alastuey A, Viana M, Querol, X. Estudios de contaminación por material particulado en Canarias durante los años 2007 a 2010, Informe elaborado por el Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDÆA – CSIC), el Centro de Investigación Atmosférica de Izaña. (Agencia Estatal de Meteorología - AEMET) y la Universidad de Huelva para la Consejería del Medio Ambiente y ordenación Territorial del Gobierno de Canarias. 2010.
- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst*. 2000;94:5-70; discussion 71-9.

- San Miguel Hernández A, Inglada-Galiana L, García Iglesias R, Alonso Castillejos N, Martín Gil FJ. El ligando CD40 soluble: marcador potencial de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(8):418-21.
- Sarna S, Romo M, Siltanen P. Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res.* 1977 Aug;9(4):222-32.
- Saul GD. Arterial stress from intraluminal pressure modified by tissue pressure offers a complete explanation for the distribution of atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 1999;52:349-51.
- Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 3:405-409.
- Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:719–726.
- Sorensen M, Daneshvar B, Hansen M, Dragsted LO, Hertel O, Knudsen L, Loft S. Personal PM2.5 exposure and markers of oxidative stress in blood. *Environ Health Perspect.* 2003;111(2):161-166.
- Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Goldberg RJ, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1226–1233.
- Sun Q, Hong X and Wold L. Cardiovascular effects of Ambient Particulate Air Pollution Exposure. *Circulation.* 2010;121:2755–2765.
- Sunyer J. Contaminación atmosférica y mortalidad. *Med Clin (Barc).* 2002;119:453-4.

- Tonne C, Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary síndrome. *Eur Heart J* 2013;10.1093/ehs480.
- Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, Schwartz J, spix C, de Leon AP, et al. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Epidemiol.* 1997;146:177-85.
- Varo N, De Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson M, Cannon C, Braunwald E, Schönbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1049-52.
- Verberkmoes NJ, Soliman Hamad MA, Ter Woorst JF, Tan ME, Peels CH, van Straten AH. Impact of temperature and atmospheric pressure on the incidence of major acute cardiovascular events. *Neth Heart J.* 2012;20:193-6.
- Vesterdal LK, Mikkelsen L, Folkmann JK, et al. Carbon black nanoparticles and vascular dysfunction in cultured endothelial cells and artery segments. *Toxicol Lett.* 2012;214:19-26.
- Viana M, Querol X, Alastuey A, Cuevas E, Rodríguez S. Influence of African dust on the levels of atmospheric particulates in the Canary Islands air quality network. *Atmospheric Environment*, 36, 5861-5875, 2002.
- Wijnbergen I, Van't Veer M, Pijls NH, Tijssen J. Circadian and weekly variation and the influence of environmental variables in acute myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2012;20:354-9.

- Zanobetti A, Gold DR, Stone PH, et al. Reduction in heart rate variability with traffic and air pollution in patients with coronary artery disease. *Environ Health Perspect.* 2010;118:324-330.
- Zanobetti A, Schwartz J. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:890-895.
- Zanobetti A, Schwartz J. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:831-833.
- Zanobetti A, Stone PH, Speizer FE, et al. T-wave alternans, air pollution and traffic in high-risk subjects. *Am J Cardiol.* 2009;104:665-670.
- Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:145–9.

10. ANEXOS

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS DE MOLÉCULAS INFLAMATORIAS Y DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y EXPUESTO A LAS PARTÍCULAS EN AIRE AMBIENTE

Dr. _____

Servicio de Cardiología.

Estimado paciente,

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación cuyo objetivo principal pretende profundizar si la exposición previa a las partículas en aire ambiente junto con marcadores inflamatorios y de estrés circulantes en sangre, contribuyen a definir el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo.

1. Con el fin de colaborar en este aspecto del estudio, solo se precisa una muestra de sangre de 5 cc extraída de una vena periférica y tras la firma de la presente autorización. Es posible que experimente una ligera formación de hematoma, coloración de la piel, enrojecimiento o tumefacción en el lugar de la punción cuando se extraiga la sangre. La extracción la realizará un Diplomado de Enfermería, del Hospital Universitario de Canarias. La muestra será trasladada hasta las dependencias de la Unidad de Investigación del Hospital. De esa muestra de sangre se extraerá el suero y plasma, que serán congelados a -70°C hasta posteriormente analizar los diferentes marcadores inflamatorios.

2. La muestra será custodiada con un código interno que no permite por sí mismo identificarle. La persona que tienen acceso a ese código son el Dr. Alberto Domínguez Rodríguez que recibe la muestra, la procesa y la registra en una aplicación informática. Esta aplicación cumple la normativa vigente de confidencialidad de la información.

3. La información que se derive del análisis es confidencial, y no podrá ser utilizada con otros fines diferentes a los del estudio.

4. Bajo ningún concepto y en ningún momento las muestras serán motivo de lucro directo o transacción comercial, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

Yo, _____, **AUTORIZO** la extracción de una muestra de sangre periférica, con el único fin de analizar los marcadores inflamatorios y estrés oxidativo de interés para el estudio mencionado, pero con la condición de que la muestra de sangre no pueda relacionarse con mi persona.

Firma del paciente:

Firma del médico:

La Sociedad Española de Cardiología otorgó la beca de investigación a este proyecto de tesis.



A partir de esta tesis se han publicado los siguientes artículos:

- Black carbon exposure, oxidative stress markers and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. International Journal of Cardiology 188 (2015) 47–49.
- Influencia de las condiciones meteorológicas en el ingreso hospitalario en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST: resultados del estudio AIRACOS. Med Intensiva. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.04.007> Article in press.